Säurekatalysierte unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der
Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MANFRED SCHRÖDER
aus Halle/Saale

1962

7075

Säurekatalysierte unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der
Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MANFRED SCHRÖDER
aus Halle/Saale

1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Februar 1962

Dekan: Professor Dr. Werner Braunbek
1. Berichterstatter: Professor Dr. Heinrich Hellmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. Eugen Müller

Fotodruck PRÄZIS. Tübingen

Die vorliegende Arbeit wurde von Juli 1959 bis Juli 1961 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Hellmann im Chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. H. Hellmann

danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für wertvolle Ratschläge sowie für die stete Förderung und vielseitige Unterstützung, die mir bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit zuteil wurde.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0009

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung 10

B. Methoden zur Darstellung unsymmetrischer Kondensationsprodukte aus zwei CH-aciden Verbindungen und Aldehyden 12

1. Zweistufen-Verfahren 12

2. Einstufen-Verfahren 13

C. Theorie der unsymmetrischen Kondensation unter saurer Katalyse 17

D. Versuche zur Darstellung unsymmetrischer Kondensationsprodukte 23

1. Kondensationen mit intermediär auftretenden Mannich-Basen 23

2. Kondensationen von Antipyrin, ß-Naphthol, 4-Hydroxy-cumarin und Dihydroresorcinen untereinander 25

a) Umsetzungen mit Antipyrin 25

b) Umsetzungen mit 4-Hydroxy-cumarin 29

c) Umsetzungen mit ß-Naphthol 38

3. Kondensationsversuche von ein- und mehrwertigen Phenolen mit Formaldehyd und Dihydroresorcin . . 53

4. Kondensationsversuche mit offenkettigen ß-Dicarbonylverbindungen und Formaldehyd 53

5. Deutung der Versuchsergebnisse 57

6. Kondensationsversuche mit Phenolen und Ketonen . 60

E. Zusammenfassung 65

F. Beschreibung der Versuche 67

I. Kondensationsversuche von Indol mit Formaldehyd und H-aciden Verbindungen bei Gegenwart von Methylanilin 67

1. Formamino-malonsäure-dimethylester 67

2. Acetamino-malonsäure-diäthylester 67

3. Dibenzoylmethan 68

4. Barbitursäure 68

5. 2-Acetamino-dihydroresorcin 69

II. Kondensationsversuche von Antipyrin mit Formaldehyd und H-aciden Verbindungen bei Gegenwart von Methylanilin 69

6. Acetamino-malonsäure-diäthylester 69

7. Dibenzoylmethan 70

III. Kondensationen von Antipyrin, ß-Naphthol, 4-Hydroxy-cumarin, Dihydroresorcinen und Aldehyden . 70

8. 2-(Antipyrylmethyl)-dihydroresorcin 70

9. 2-(Antipyrylmethyl)-5.5-dimethyl-dihydroresorcin 71

10. 2-(Antipyrylmethyl)-5-methyl-dihydroresorcin . . 71

11. 2-(Antipyrylmethyl)-5-phenyl-dihydroresorcin . . 72

12. 2-(5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl)-antipyryl-essigsäure 73

13. Phenyl-2-dihydroresorcyl-antipyryl-methan 73

14. 4-Nitrophenyl-2'-dihydroresorcyl-antipyryl-methan 74

15. Kondensationsversuch von Antipyrin mit p-Methoxy-benzaldehyd und Dihydroresorcin 75

16. Kondensationsversuch von Antipyrin mit Pyridin-(4)-aldehyd und Dihydroresorcin bzw. Dimedon . . 75

17. 2-[4'-Hydroxy-cumarylmethyl-(3')]-dihydroresorcin 75

18. 2-[4'-Hydroxy-cumarylmethyl-(3')]-5-methyl-dihydroresorcin 76

19. 2-[4'-Hydroxy-cumarylmethyl-(3')]-5.5-dimethyl-dihydroresorcin 77

20. 2-[4'-Hydroxy-cumarylmethyl-(3')]-5-phenyl-dihydroresorcin 78

21. 3-(Antipyrylmethyl)-4-hydroxy-cumarin 78

22. Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-essigsäure . . . 79

23. Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-phenyl-methan . . 79

24. Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-4'-nitrophenyl-methan 80

25. Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-4'-methoxyphenyl-methan 80

26. Kondensationsversuch von Antipyrin mit 4-Hydroxy-cumarin und Pyridin-(4)-aldehyd 80

27. Anhydro-Verbindung des Phenyl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-2'-dihydroresorcyl-methans 81

28. Anhydro-Verbindung des 4-Nitrophenyl-3'-(4'-hydroxy-cumaryl)-2"-dihydroresorcyl-methans 81

29. Kondensationsversuch von 4-Hydroxy-cumarin mit Dihydroresorcin und p-Methoxybenzaldehyd 82

30. Kondensationsversuch von 4-Hydroxy-cumarin mit Dihydroresorcin und Pyridin-(4)-aldehyd 82

31. Lacton der 3-(4-Hydroxy-cumaryl)-1'-(2'-hydroxy-naphthyl)-essigsäure 83

32. 3-(4-Hydroxy-cumaryl)-1'-(2'-hydroxy-naphthyl)-essigsäure 83
33. Lacton der Antipyryl-1-(2-hydroxy-naphthyl)-essigsäure 84
34. 7.8-Benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 84
35. 3-Methyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 85
36. 3.3-Dimethyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 85
37. 3-Phenyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 85
38. 9-Carbäthoxy-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 86
39. Kondensationsversuche von ß-Naphthol mit Dihydro-resorcin und aliphatischen Aldehyden 86
40. a) 9-Butyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 88
b) 9-Butyl-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen 88
41. 9-(4'-Nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 89
42. 3-Methyl-9-(4'-nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 89
43. 3.3-Dimethyl-9-(4'-nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 90
44. 3-Phenyl-9-(4'-nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 90
45. 9-(3'-Nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 90
46. 9-(2'-Nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 91
47. 9-(4'-Chlor-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 91
48. 9-(3'-Chlor-phenyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 92
49. 9-(2'-Chlor-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 92
50. 9-(3'-Carbomethoxy-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen und 9-(3'-Carbomethoxy-phenyl)-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen . . . 92
51. 9-(2'-Methyl-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 93
52. 9-(4'-Methoxy-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen und 9-(4'-Methoxy-phenyl)-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen 94

53. 9-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen und 9-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-phenyl)-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen 94

54. 3.3-Dimethyl-9-phenyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 95

55. 9-(4'-Pyridino)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen und 9-(4'-Pyridino)-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen 95

56. 9-(3'-Indolyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen 96

57. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit Formaldehyd und 2-Methyl-dihydroresorcin 97

58. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit Formaldehyd und 2-Acetamino-dihydroresorcin 97

59. 3-[2'-Hydroxy-menaphthyl-(1')]-4-hydroxy-cumarin 97

60. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit 4-Hydroxy-cumarin und Pyridin-(4)-aldehyd 98

61. 4-Nitrophenyl-3'-(4'-hydroxy-cumaryl)-1"-(2"-hydroxy-naphthyl)-methan 98

62. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit 4-Hydroxy-cumarin und p-Methoxybenzaldehyd 99

63. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit 4-Hydroxy-cumarin und Benzaldehyd 99

64. 1-(Antipyrylmethyl)-naphthol-(2) 99

65. 4-Nitrophenyl-antipyryl-1-(2-hydroxy-naphthyl)-methan 100

66. Phenyl-antipyryl-1-(2-hydroxy-naphthyl)-methan 100

67. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit Antipyrin und p-Methoxybenzaldehyd (bzw. Pyridin-(4)-aldehyd) 101

IV. Kondensationsversuche von ein- und mehrwertigen Phenolen mit Formaldehyd und Dihydroresorcinen 101

V. Kondensationsversuche von ß-Naphthol mit Formaldehyd und offenkettigen ß-Dicarbonylverbindungen 101

68. Acetamino-malonsäure-dimethylester 101

69. Methantricarbonsäure-äthylester 102

70. Dibenzoyläthan 102

71. Benzyl-dibenzoylmethan 103

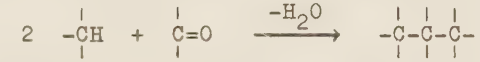
72. Darstellung von Dibenzoyläthan 103

73. Darstellung von Benzyl-dibenzoylmethan 103

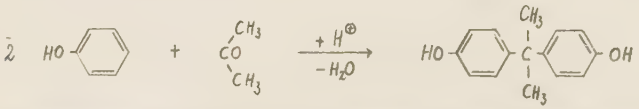
74. Malonsäure-dimethylester 104
75. 1-(2'-Benzoyl-äthyl)-2-benzoyloxy-naphthalin . . 104
76. Bis-(äthyl-sulfonyl)-methan 105
VI. Kondensationsversuche von Phenolen mit Ketonen . 105
77. Umsetzung von Phenol mit Aceton und o-Kresol . . 105
78. Umsetzung von Phenol mit Aceton und 2.6-Di-tert.-butyl-phenol 106
79. Umsetzung von Phenol mit Aceton und α-Naphthol . 107
80. Umsetzung von Resorcin mit Aceton und α-Naphthol 107
81. Umsetzung von Resorcin mit α.α'-Dichloraceton und α-Naphthol 107
G. Literatur 109

A. Einleitung

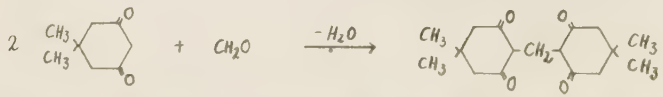
Die Verknüpfung zwischen zwei organischen Substanzen mit beweglichen Wasserstoffatomen und einer Carbonyl-Verbindung zu einem C-C-C-Kondensationsprodukt in einem Reaktionsschritt stellt eine in der synthetischen organischen Chemie weit verbreitete Reaktion dar. So lassen sich die verschiedenartigsten H-aktiven Verbindungen wie Antipyrin[1], Phenole[2], Desoxybenzoin[3], Dihydroresorcine[4], Dibenzoylmethan[5], Malonester[6], Tetronsäure[7] und viele andere mit Aldehyden und zum Teil mit Ketonen nach folgendem Reaktionsschema umsetzen:



Derartige Kondensationen verlaufen oft sehr rasch und liefern in übersichtlicher Weise die entsprechenden symmetrischen Bis-Verbindungen. Zum Beispiel ergibt die Umsetzung von Phenol[2] und Aceton bei Gegenwart saurer Katalysatoren praktisch quantitativ 4.4'-Dihydroxy-diphenyl-2.2-propan,



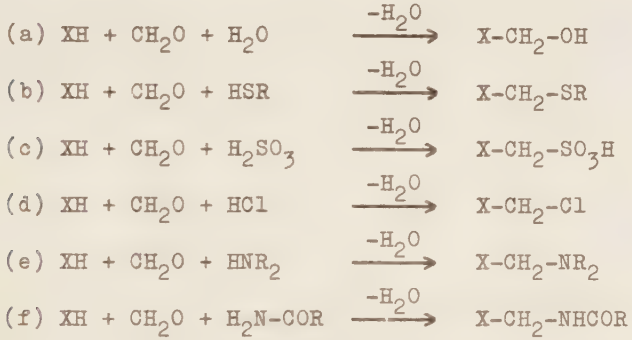
das als Ausgangsprodukt für Kunststoffe auf Kohlensäureester-Basis großtechnisch gewonnen wird. Allgemein bekannt ist weiterhin die glatte Reaktion von Formaldehyd und Dimedon zu Methylen-bis-(dimedon)[4],



die sich als analytische Bestimmungsmethode für Formaldehyd bewährt hat.

Auffallenderweise liegen über die gleichzeitige Einwirkung

zweier verschiedener CH-acider Verbindungen auf Aldehyde oder Ketone noch keine systematischen Untersuchungen vor, obwohl unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen mit Aldehyden unter Beteiligung von Heteroatomen lange bekannt sind. Derartige Umsetzungen wurden besonders mit Formaldehyd als Carbonylkomponente eingehend untersucht, sie gingen als Hydroxy-methylierungen (a), Mercaptomethylierungen (b)[8], Sulfomethylierungen (c)[9], Chlormethylierungen (d)[10], Aminomethylierungen (e)[11] und Amidomethylierungen (f)[12] in die Literatur ein:



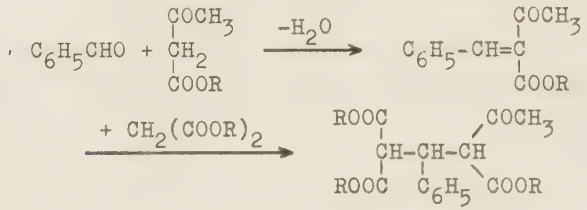
Erst in neuester Zeit[13] begann die systematische Untersuchung unsymmetrischer Dreikohlenstoff-Kondensationen im Einstufen-Verfahren, die infolge ihrer einfachen und praktischen Durchführung alle seither bekannten Methoden zur Darstellung derartiger Verbindungen zu übertreffen scheint.

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die in der Literatur beschriebenen Verfahren zur Gewinnung unsymmetrischer Dreikohlenstoff-Verbindungen kurz erläutert.

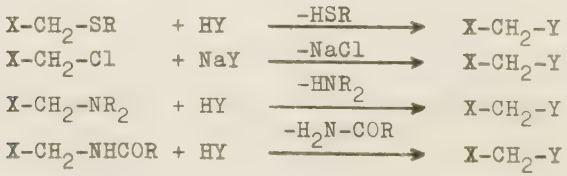
B. Methoden zur Darstellung unsymmetrischer Kondensationsprodukte aus zwei CH-aciden Verbindungen und Aldehyden

1. Zweistufen-Verfahren

Eine ganze Anzahl unsymmetrischer Dreikohlenstoff-Kondensationen unter Verwendung von zwei CH-aciden Verbindungen und einem Aldehyd lassen sich nach den bisherigen Erfahrungen ohne besondere Schwierigkeiten in zwei Reaktionsstufen auf verschiedenen Wegen erzielen:
Man setzt den Aldehyd in saurem Medium mit der einen methylenaktiven Komponente zur Alkyliden- bzw. Aryliden-Verbindung nach Claisen[14] um und addiert an diese den anderen Partner nach Michael unter basischer Katalyse[15]:



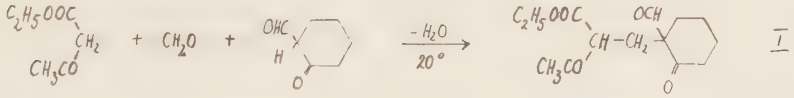
Diese Methode zeichnet sich durch die Variationsfähigkeit des Aldehyds und der CH-aciden Partner aus, während das zweite Verfahren, bei dem man die nach (b), (d), (e) und (f) dargestellten Mercaptomethyl-, Chlormethyl-, Aminomethyl-[16] und Amidomethyl-Derivate[17] der einen methylenaktiven Komponente in einem weiteren Reaktionsschritt mit einer anderen (HY) zu den gewünschten unsymmetrischen Produkten kondensiert, auf Formaldehyd beschränkt ist:



2. Einstufen-Verfahren

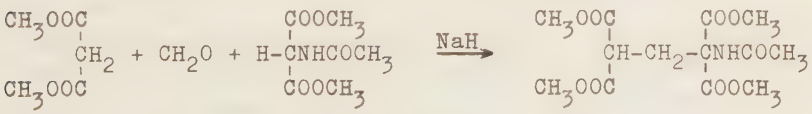
Für die Darstellung unsymmetrischer Dreikohlenstoff-Kondensationsprodukte in einem Einstufen-Verfahren war bis vor kurzem kein allgemein anwendbares Syntheseprinzip bekannt; doch finden sich vereinzelte Angaben über solche "Eintopf-Kondensationen" in verschiedensten Gebieten der organischen Chemie.

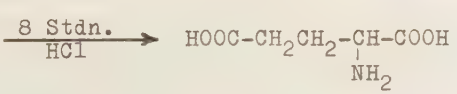
1950 beschrieben P. Wieland und K. Miescher[18] im Rahmen ihrer Arbeiten über die Biosynthese von Steroiden Versuche zur unsymmetrischen Kondensation im Einstufen-Verfahren. Abgesehen von einem Beispiel, in dem aus Formylcyclohexanon, Formaldehyd und Acetessigester in neutraler, phosphatgepufferter Lösung das unsymmetrische Kondensationsprodukt (I) in 37 proz. Ausbeute erhalten wurde,



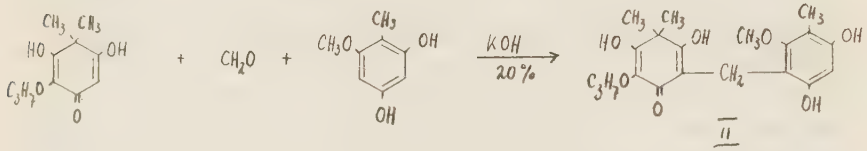
verliefen die Kondensationen, die meistens in wäßriger Natronlauge vorgenommen wurden, mit minimalen Ausbeuten.

Das erste Beispiel einer ergiebigen, einsinnig verlaufenden unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation in einem Arbeitsgang unter Verwendung von Formaldehyd ist die Glutaminsäure-Synthese von H. Hellmann und F. Lingens (1954)[19], bei der ein äquimolares Gemisch von Malonester, Acetamino-malonester und Aldehyd bei Gegenwart von Natriumhydrid direkt in 87 proz. Ausbeute kondensiert werden konnte:



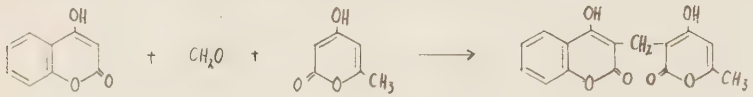


Eine weitere unsymmetrische Kondensation dieser Art führten 1957 W. Riedl und R. Mittelsdorf[20] durch, bei der sie Butyryl-filicinsäure, Pseudoaspidinol und Formalin unter KOH-Katalyse in 20 proz. Ausbeute zum unsymmetrischen Produkt (II) umsetzten:

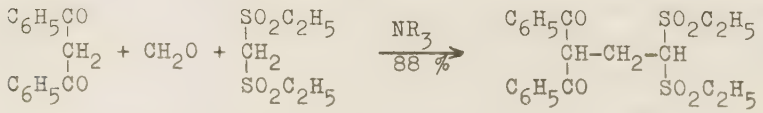


II

Zwei Jahre später berichteten D. Molho und C. Mentzer[21] über die Direkt-Kondensation von 4-Hydroxy-cumarin und 4-Hydroxy-6-methyl-pyron-(2) mit Formalin, die nach ihren Angaben in unbefriedigender Ausbeute verläuft:



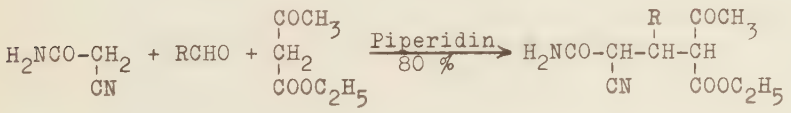
In neuester Zeit stellten H. Hellmann und D. Dieterich[22] eingehende Untersuchungen über derartige Reaktionen an, wobei es gelang, in einem Arbeitsgang Dibenzoylmethan mit Formaldehyd und anderen CH-aciden Verbindungen mit Ausbeuten bis zu 88 % zum unsymmetrischen Produkt zu kondensieren; z.B.



Bei diesen Umsetzungen, die sämtlich in Toluol oder Xylol in Gegenwart katalytischer Mengen Triäthylamin vorgenommen wurden, ließen sich als CH-acide Partner des Dibenzoylmethans neben Verbindungen mit nur einem aktiven Wasserstoffatom, wie Acylaminomalonester, Nitromalonester, 2-Acetamino-acetessigeste 3-Acetamino-acetylaceton, Cyclopentanon-o-carbonester, auch Verbindungen mit zwei aktiven Wasserstoffatomen, wie Acetessigester, Acetylaceton, Bis-(äthyl-sulfonyl)-methan, erfolgreich

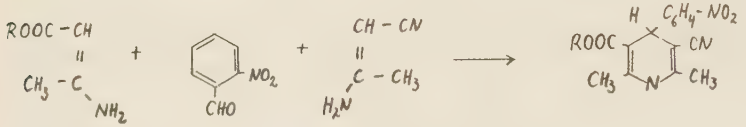
verwenden, obwohl diese außerordentlich leicht Methylen-bis-verbindungen bilden. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß ein günstiger Verlauf unsymmetrischer Dreikohlenstoff-Kondensationen unter basischer Katalyse erwartet werden kann, wenn die eine CH-acide Komponente entweder ein höheres nucleophiles Potential ihres Anions bei vergleichbarer Acidität beider CH-aciden Verbindungen aufzuweisen hat (z.B. Dibenzoylmethan/Bis-(äthylsulfonyl)-methan), oder wenn sie eine höhere Acidität bei vergleichbarer Nucleophilie beider Carbeniat-Ionen besitzt (z.B. Malonester/Acetaminomalonester). Hierbei ist das nucleophile Potential umso höher anzunehmen, je weniger Mesomeriemöglichkeiten die acidifizierenden Substituenten bieten. Unter Acidität ist die Gesamtacidität (CH-Acidität + Enolacidität) zu verstehen.

Durch diese Ergebnisse konnte eine Lücke unter den für die Darstellung unsymmetrischer C-C-C-Produkte maßgeblichen Kondensationsmethoden geschlossen werden, da die Zweistufen-Verfahren in den Fällen versagen, in denen die nach (a) - (f) zu erwartenden Heteromethyl-Derivate nicht kondensationsfähig oder wegen Instabilität gar nicht faßbar sind. Eine Übertragung der Einstufen-Reaktion auf aromatische Aldehyde blieb jedoch erfolglos[23]. Dagegen existieren unsymmetrische Kondensationen im Einstufen-Verfahren mit höheren Aldehyden, Cyanacetamid und Acetessigester; schon 1941 wurde in einem Patent ein "Verfahren zur Herstellung von Abkömmlingen der 2-Cyano-4-acetyl-glutarsäure" beansprucht, in welchem die Kondensation von höheren Aldehyden (Benzaldehyd, p-Nitrobenzaldehyd, Zimtaldehyd, Isobutyraldehyd, Phenoxyacetaldehyd-hydrat) mit Acetessigester und Cyanacetamid bzw. Malodinitril beschrieben wird[24)25)]:



Nach den Angaben von D. Dieterich[26] sind die im Patent aufgeführten Ausbeuten zweifelhaft, da die Nacharbeitung uneinheitliche Reaktionsprodukte ergab.

Eine weitere Einstufen-Kondensation beschreibt V.A. Petrow[24)27)], der o-Nitrobenzaldehyd mit einem Gemisch von Diacetonitril und ß-Aminocrotonsäureester zu 2.6-Dimethyl-3-cyan-4-o-nitrophenyl-dihydropyridin-5-carbonsäureester umsetzt.

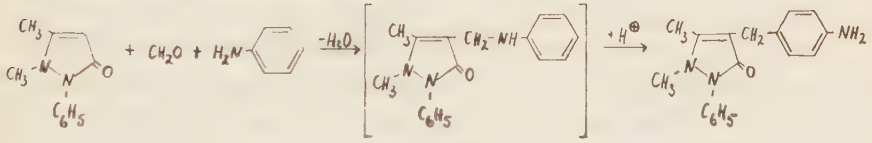


Sämtliche angeführten unsymmetrischen Kondensationen in einem Arbeitsgang verlaufen unter basischer Katalyse bis auf zwei Beispiele, die in neutraler Lösung in mäßiger Ausbeute die gewünschten Produkte ergeben.

Die eigene Arbeit verfolgte das Ziel, weitere Beispiele derartiger Umsetzungen von präparativer Bedeutung aufzufinden. Abweichend von den bisherigen Verfahren sollte jedoch die Reaktion unter sauren Bedingungen durchgeführt werden, da einmal neue Stoffklassen CH-aktiver Verbindungen der Umsetzung erschlossen, andererseits eine Ausdehnung des Verfahrens auf andere Aldehyde erprobt werden sollte. Vor allem war zu untersuchen, unter welchen Bedingungen Direkt-Kondensationen ermöglicht werden und nach welchen Gesichtspunkten die CH-aciden Agenzien auszuwählen sind. Darüber hinaus sollten Anhaltspunkte für den Reaktionsverlauf gewonnen werden, die Hinweise auf die Verallgemeinerungsfähigkeit der unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation in saurer Lösung zulassen.

C. Theorie der unsymmetrischen Kondensation unter saurer Katalyse

Für die unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensation unter saurer Katalyse gibt es in der Literatur mehrere Beispiele, die unter dem Namen "Hofmann-Martius-Umlagerung"[28] zusammengefaßt sind. Hierbei wird ein nucleophiler Partner, z.B. Antipyrin, in Gegenwart von Salzsäure mit Formaldehyd und einem aromatischen Amin wie Anilin[29] umgesetzt, wobei sich die intermediär entstehende Mannich-Base (III) zum unsymmetrischen Produkt (IV) umlagert:



III IV

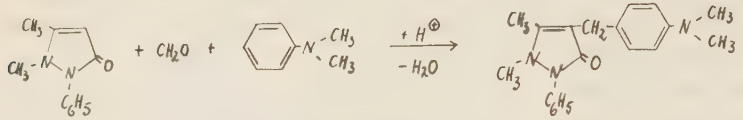
Wird die Reaktion in Abwesenheit von Säure ausgeführt, so läßt sich die Mannich-Base isolieren, die bei anschließender Behandlung mit Säure Umlagerung erfährt.

Derartige Umwandlungen wurden bisher bei den Mannich-Basen des Antipyrins, des Indols, des ß-Naphthols und der aromatischen Amine beobachtet. Die angegebene Tabelle unterrichtet über die seither bekannt gewordenen Fälle.

Formaldehyd + Säure +		Formaldehyd + Säure +	
Antipyrin + Anilin[29]		Naphthol-(2) + 2-Naphthylamin[34]	
Antipyrin + Methylanilin[29)30)31]		Naphthol-(1) + Anilin[33]	
Indol + Methylanilin[32]		Naphthol-(1) + Methylanilin[33]	
Indol + Indolin[32]		2.3-Dihydroxynaphthalin + Methylanilin[33]	
Resorcin + Anilin[33]		2.7-Dihydroxynaphthalin + Methylanilin[33]	
Resorcin + Methylanilin[33]		Anilin + Methylanilin[35]	
Resorcin + Äthylanilin[33]		Dimethylanilin + Anilin[35]	
Naphthol-(2) + Methylanilin[30)33]			
Naphthol-(2) + Äthylanilin[33]			

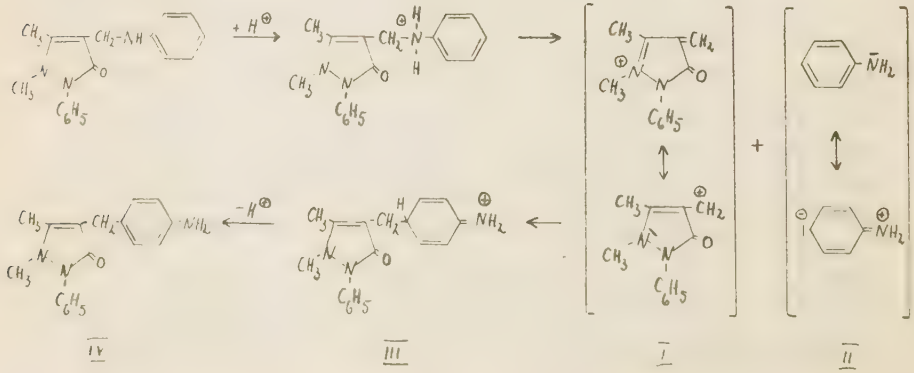
Bemerkenswerterweise konnten K. Bodendorf und H. Raaf[29]

Antipyrin mit Formaldehyd und Dimethylanilin bei Gegenwart von Säure direkt zum unsymmetrischen Produkt umsetzen, obwohl keine Möglichkeit der intermediären Bildung einer Mannich-Base besteht:

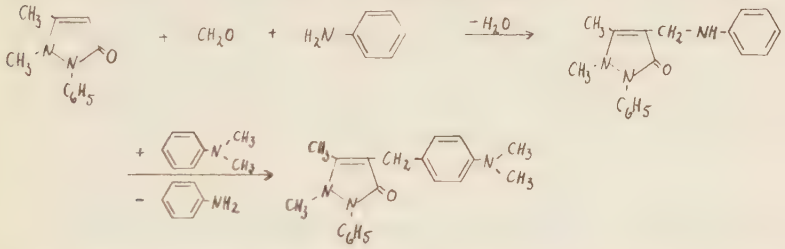


J. Thesing[30] untersuchte diesen Reaktionsablauf und stellte fest, daß das Endprodukt nur bei Temperaturen zwischen 100 - 120° gebildet wird, während bei Raumtemperatur, bei der die Hofmann-Martius-Umlagerung normalerweise abläuft, keine Umsetzung erfolgt. In Gegenwart von katalytischen Mengen Anilin oder Methylanilin läßt sich dagegen 4-(p-Dimethylaminobenzyl)-antipyrin auch bei Raumtemperatur leicht gewinnen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen auf folgenden Reaktionsablauf schließen: aus Antipyrin, Formaldehyd und Anilin bildet sich die Mannich-Base, die am freien Elektronenpaar des Stickstoffs ein Proton anlagert. Unter Zurücklassung des Elektronenpaares am Stickstoff spaltet die C-N-Bindung auf, wobei einerseits Anilin andererseits ein mesomeriestabilisiertes Carbeniumkation (I) entsteht; dieses alkyliert Anilin als nucleophilen Partner aus der mesomeren Grenzform (II); schließlich stabilisiert sich die entstandene Verbindung (III) unter Abspaltung eines Protons und bildet das Hofmann-Martius-Umlagerungsprodukt[36] (IV):

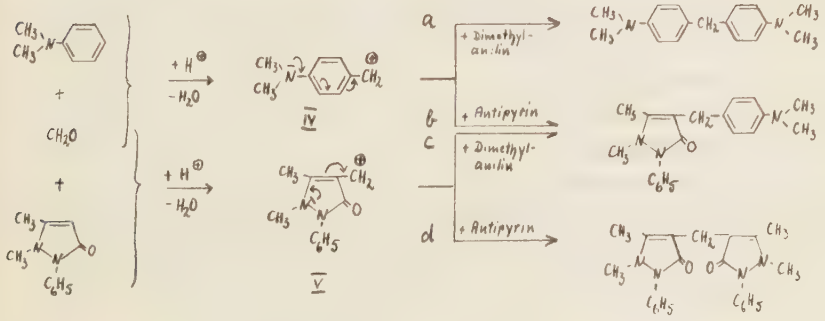


Im Falle der Reaktion von Antipyrin, Formaldehyd und Dimethylanilin bei Gegenwart katalytischer Mengen Anilins entsteht zunächst die Mannich-Base des Anilins, welche in zweiter Stufe in der p-Stelle des Dimethylanilins angreift und unter Abspaltung von Anilin zum unsymmetrischen Produkt führt:

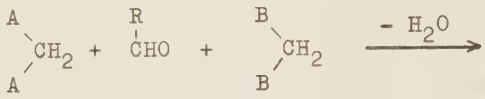


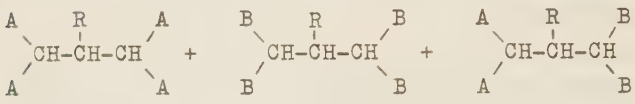
Das in der letzten Reaktionsstufe freigewordene Anilin reagiert sodann erneut mit Antipyrin und Formaldehyd unter Bildung der Mannich-Base.

Bei der direkten Umsetzung von Antipyrin, Formaldehyd und Dimethylanilin nach K. Bodendorf und H. Raaf liegen die Verhältnisse etwas verwickelter. Die Kondensation kann als phenyloge Aminomethylierung mit Hilfe des p-Dimethylaminobenzyl-Carbeniumions (IV), aber auch als Substitution des Dimethylanilins durch das Antipyrylmethyl-Carbeniumion (V) gedeutet werden. Im nachstehend angeführten Formelschema entspräche das dem Weg b) bzw. c). Grundsätzlich wäre jedoch auch eine Alkylierung nach Weg a) bzw. d) zu erwarten, welche die entsprechenden Methylen-bis-verbindungen ergeben müßte. Diese lassen sich bei der Umsetzung als Nebenprodukte isolieren.



Ähnliche Probleme wie bei der Hofmann-Martius-Umlagerung treten bei der theoretischen Betrachtung der unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation allgemein auf. Dem elektrophilen Aldehyd stehen zwei nucleophile Reaktionspartner gegenüber. Nimmt man für beide Komponenten etwa gleiche Nucleophilie und Acidität an, so lassen sich im Idealfall bei gleichen Reaktionsgeschwindigkeiten und 100 proz. Gesamtumsatz statistisch 50 % unsymmetrisches und je 25 % symmetrisches Produkt erwarten:



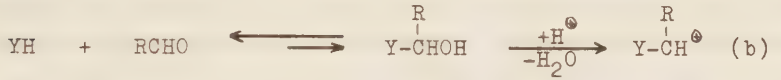


25 % 25 % 50 %

A und B = aktivierende Gruppen

Wählt man zwei CH-acide Substanzen, von denen eine leicht die Bis-Verbindung bildet, die andere nicht, kann theoretisch die bevorzugte Reaktion des Aldehyds mit einer der beiden methylenaktiven Stoffe zur Gewinnung des unsymmetrischen Produktes ausgenützt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: die nucleophilere Komponente darf unter den Reaktionsbedingungen keine Methylen-bis-verbindung bilden, was durch Verwendung eines mit nur einem aciden H-Atom ausgestatteten Partners, etwa vom Typ alkylierter Malonester, erreicht wird; die schwächer acide Verbindung muß als Methylol-Verbindung nach Addition eines Protons und nachfolgender Wasserabspaltung in der Lage sein ein mesomeriestabilisiertes Carbeniumion zu bilden, das nach Art der Hofmann-Martius-Umlagerung als alkylierendes Agens in der Reaktion auftritt. Der erste Reaktionsschritt wird die Bildung der Methylol-Verbindung aus stärker H-aktiver Komponente und Aldehyd darstellen:

Diese von den äußeren Bedingungen abhängige Gleichgewichtsreaktion benachteiligt die in untergeordnetem Maße ablaufende Bildung des Carbeniumkations aus der zweiten Komponente und Aldehyd:



Das nach (b) entstandene Carbeniumion kann als einziger von allen Reaktionsteilnehmern weiterreagieren und wird die nucleophilere Verbindung XH alkylieren, vorausgesetzt die Menge YH übertrifft XH nicht übermäßig. Auf Grund der angegebenen Gleichgewichte überwiegt jedoch YH stark, was zur vermehrten Entstehung der unerwünschten Bis-Verbindung führt. Dieser Nachteil läßt sich durch langsames Zugeben von YH zu einem Gemisch aus XH und Aldehyd beseitigen. In diesem Fall wird YH stets im Unterschuß vorliegen; das nach (b) auftretende Carbeniumion wird daher bevorzugt XH zum unsymmetrischen Produkt alkylieren:

Gleichung (c) bewirkt eine Verschiebung des Gleichgewichtes (a) nach links, was eine Verlagerung des Gleichgewichtes (b) nach rechts zur Folge hat. Damit wären die günstigsten Voraussetzungen für eine unsymmetrische Kondensation gegeben.

Entscheidend für den Reaktionsverlauf wird einerseits die CH-Acidität, andererseits die Nucleophilie der eingesetzten methylenaktiven Verbindungen sein. Abstufungen in der CH-Acidität lassen sich nach den heutigen Erkenntnissen mit einiger Sicherheit voraussagen, dagegen können bis jetzt keine eindeutigen Aussagen über die Nucleophilie einer organischen Verbindung gemacht werden, die für den letzten Reaktionsschritt, der

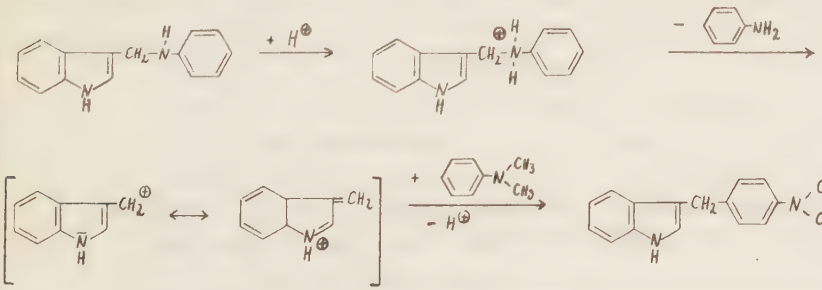
Vereinigung des Carbeniumkations mit dem zweiten methylenaktiven Partner, besonders wichtig erscheinen. Darüberhinaus ist bei der Wahl der in Frage kommenden Verbindungen mit Nebenreaktionen zu rechnen, die an entsprechender Stelle eingehender behandelt werden sollen. Für das Ausbleiben der Reaktion können außerdem sterische Verhältnisse verantwortlich sein, die in ungünstigen Fällen eine C-C-C-Bindung verhindern. Nicht zu unterschätzen ist der Einfluß von Temperatur und Lösungsmittel. Beispielsweise ergibt die Umsetzung von Antipyrin, Formaldehyd und Dimethylanilin bei 100 - 120° 4-(p-Dimethylaminobenzyl)-antipyrin, während dieselbe Reaktion bei Raumtemperatur zu Methylen-bis-(antipyrin) führt[30].

Wesentlich einfacher zeigt sich die Verwirklichung einer unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation unter folgenden Gesichtspunkten: sind die beiden CH-aciden Partner des Aldehyds in der Lage mit vergleichbarer Geschwindigkeit zur Bis-Verbindung zusammen zu treten, darf mit der Bildung des unsymmetrischen Produktes in untergeordnetem Maße gerechnet werden. Diese Umsetzung läßt sich als normale Gleichgewichtsreaktion betrachten, die durch äußere Einwirkung beeinflußbar ist. Eine Verschiebung des Gleichgewichtes durch mengenmäßige Änderung des Verhältnisses der Ausgangskomponenten entfällt, da hierdurch die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erschwert wird. Geeigneter erscheint dagegen der Versuch, die unsymmetrische Verbindung durch Ausfällung mit entsprechenden Reagentien dem Gleichgewicht zu entziehen oder solche CH-aciden Partner zu wählen, deren unsymmetrische Produkte eine rasch verlaufende Folgereaktion eingehen können, die zur Bildung energiearmer Systeme führt.

D. Versuche zur Darstellung unsymmetrischer Kondensationsprodukte

1. Kondensationen mit intermediär auftretenden Mannich-Basen

Wie bereits erwähnt, gelang J. Thesing und Mitarbeitern die Darstellung von 4-(p-Dimethylamino-benzyl)-antipyrin bei Raumtemperatur durch Umsetzung von Dimethylanilin, Formaldehyd und Antipyrin bei Gegenwart katalytischer Mengen Anilins oder Methylanilins. Als entscheidend für den Reaktionsablauf erwies sich die intermediäre Bildung der Mannich-Base aus Antipyrin, Formaldehyd und Anilin bzw. Methylanilin, da bei Abwesenheit des Katalysators keine Umsetzung in der gewünschten Weise erfolgte. Zu denselben Ergebnissen führte die Verwendung von Indol anstelle des Antipyrins. Auch hier ist die Reaktion von der Entstehung der Mannich-Base abhängig, da diese in saurer Lösung nach Addition eines Protons ein mesomeres Carbeniumion bildet, das den im Überschuß vorhandenen zweiten nucleophilen Partner Dimethylanilin alkyliert:



Diese Reaktion diente zunächst als Ausgangspunkt für Kondensationsversuche zur Darstellung unsymmetrischer Dreikohlenstoff-Verbindungen, indem das als nucleophiler Partner auftretende Dimethylanilin durch andere nucleophile Verbindungen ersetzt wurde. Die Schwierigkeit besteht darin, einen geeigneten nucleophilen Partner für das intermediär vorliegende Skatylcarbeniumkation zu finden. CH-acide Verbindungen vom Typ des Malonesters, des Methantricarbonsäureesters, des Acetaminomalonesters sind nach Abspaltung des reaktiven Wasserstoffes als

nucleophile Substanzen anzusprechen; ein direkter Vergleich mit Dimethylanilin ist nicht möglich, da dieses wohl nucleophil aber nicht CH-acide ist.

Bei den ersten Versuchen wurden die Komponenten nicht gleichzeitig eingesetzt, wie sonst bei Hofmann-Martius-Umlagerungen üblich, da durch Beeinflussung der Konzentrationsverhältnisse der Reaktionsablauf in der gewünschten Richtung begünstigt werden sollte; zu diesem Zweck tropfte man die Lösung von Indol und Formalin in Äthanol langsam zu einem Gemisch von Methylanilin und Formaminomalonsäure-dimethylester in Eisessig. Dadurch bietet sich der aus Indol, Formaldehyd und Methylanilin gebildeten Mannich-Base ein großer Überschuß an CH-acider Verbindung an, so daß sehr günstige Voraussetzungen zur Alkylierung geschaffen sind; außerdem wird die Verharzung des Indols, die in saurer Lösung rasch eintritt, etwas unterdrückt.

Die Umsetzung, die bei Raumtemperatur vorgenommen werden mußte, weil sonst in überwiegendem Maße Verharzung erfolgt, ergab bei der Aufarbeitung nicht die erwartete Verbindung. Neben roten Indolharzen wurde nur das Hofmann-Martius-Umlagerungsprodukt der Indol-Mannich-Base gefaßt.

Ähnliche Ergebnisse konnten bei Verwendung methanolischer Salzsäure als Lösungsmittel beobachtet werden. Um Einflüsse der H-Ionenkonzentration auf die Reaktion zu untersuchen, wurden die Umsetzungen unter Variation des pH-Wertes von 1 - 6 durchgeführt. Auch hier ließen sich keine Veränderungen im Reaktionsverlauf feststellen, abgesehen von der Bildung der Indolharze, die um so rascher und intensiver eintritt, je stärker sauer das Reaktionsmedium ist.

Die Umsetzung mit Dibenzoylmethan in Eisessig unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie oben, führte ebenfalls zu keinem befriedigenden Ergebnis. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab lediglich Indolharze, Hofmann-Martius-Umlagerungsprodukt der Indol-Mannich-Base und Methylen-bis-(dibenzoylmethan). Ebenso unbefriedigend verliefen die Umsetzungen

mit Acetaminomalonsäure-dimethylester, Barbitursäure, 2-Acetamino-dihydroresorcin und 2-Methyl-dihydroresorcin.

Da bei allen genannten Reaktionen das Auftreten von Indolharzen sehr störend wirkt, und die Reaktion dadurch von vornherein ungünstig beeinflußt wird, außerdem die Durchführung der Umsetzung bei höherer Temperatur wegen der verstärkten Bildung von Indolharzen unmöglich ist, wurden keine weiteren Versuche mit Indol unternommen.

Verwendet man in analogen Kondensationsversuchen an Stelle des Indols das säurebeständige Antipyrin, so können neben Methylen-bis-(antipyrin) nur Ausgangsprodukte isoliert werden. Die Variation der Reaktionstemperatur zeigt keinen Einfluß auf die entstehenden Verbindungen.

Die erfolglosen Kondensationsversuche deuten darauf hin, daß bei der Hofmann-Martius-Umlagerungsreaktion von Antipyrin, Formaldehyd und Dimethylanilin dem Dimethylanilin als phenylogem Amin eine entscheidende Bedeutung zukommt, und dieses durch andere nucleophile Substanzen nicht ohne weiteres ersetzt werden kann. Aus diesem Grund wurde das bis dahin angewandte Prinzip verlassen, und Antipyrin und Formaldehyd direkt mit methylenaktiven Stoffen umgesetzt, die ihrerseits wie das Antipyrin sehr leicht mit Formaldehyd zu den entsprechenden Methylen-bis-verbindungen zusammentreten.

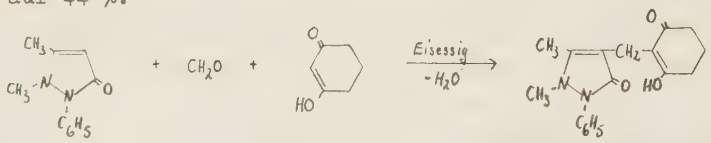
2. Kondensationen von Antipyrin, ß-Naphthol, 4-Hydroxycumarin und Dihydroresorcinen untereinander

a) Umsetzungen mit Antipyrin

Um einige Anhaltspunkte über die Bildungsgeschwindigkeit von Bis-Verbindungen zu erhalten, wurden einige Vorversuche mit verschiedenen H-aciden Substanzen unternommen. Dabei zeigte sich, daß die Bildungsgeschwindigkeit von Methylen-bis-(dihydroresorcin) aus Dihydroresorcin und Formaldehyd etwa in der gleichen Größenordnung liegt wie die von Methylen-bis-(antipyrin); erwärmt man nämlich Dihydroresorcin mit Formaldehyd in wäßriger Lösung eine Minute auf 50°, so

beträgt die Ausbeute an Methylen-bis-(dihydroresorcin) 55 %. Unter denselben Reaktionsbedingungen läßt sich Antipyrin in ca. 30 proz. Ausbeute zur Bis-Verbindung umsetzen.

Wird ein äquimolares Gemisch von Antipyrin, Formaldehyd und Dihydroresorcin in wäßriger Lösung unter Zusatz von einem Tropfen konzentrierter Salzsäure eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt, so kann das Reaktionsgemisch nicht in seine Komponenten zerlegt werden; nimmt man dagegen die Reaktion in Eisessig vor und erhitzt das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende klebrige Öl in wenig Äthanol, so scheiden sich nach längerer Zeit farblose Kristalle ab, die mit Methylen-bis-(antipyrin) und mit Methylen-bis-(dihydroresorcin) eine Schmelzpunkts-Depression ergeben. Die Analyse der Verbindung beweist eindeutig, daß es sich um das unsymmetrische Kondensationsprodukt handelt. Bei dieser Umsetzung war der Formaldehyd als 30 proz. Formalinlösung zum Reaktionsgemisch gegeben worden. Verwendet man statt dessen Paraformaldehyd, so steigt die Ausbeute an unsymmetrischer Verbindung von 20 auf 44 %.



Die zweifellos bei der Reaktion mitentstandenen Methylen-bis-verbindungen des Dihydroresorcins, bzw. des Antipyrins, können nicht isoliert werden. Aus der äthanolischen Mutterlauge sind keine weiteren kristallinen Substanzen zu erhalten. Wird die Lösung im Vakuum eingedampft, so hinterbleibt nur eine hellbraune, klebrige Schmiere.

Bei der Verwendung 5-substituierter Dihydroresorcine lassen sich dagegen neben dem unsymmetrischen Kondensationsprodukt weitere Verbindungen fassen. Kocht man zum Beispiel Antipyrin, Paraformaldehyd und 5.5-Dimethyl-dihydroresorcin (Dimedon) eine halbe Stunde in Eisessig, verdampft anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und versetzt den honigartigen Rückstand

mit Äthanol, so kristallisiert nach einiger Zeit zunächst die Bis-Verbindung des Dimedons in 34 proz. Ausbeute aus. Das unsymmetrische Produkt scheidet sich dann im Verlauf von 10 Tagen bei -20° in 41 proz. Ausbeute ab. Ähnliche Verhältnisse treten beim 5-Phenyl-dihydroresorcin auf, während die Reaktion mit 5-Methyl-dihydroresorcin analog dem Dihydroresorcin nur die Isolierung der unsymmetrischen Verbindung erlaubt. In keinem Fall ist es möglich, die Bis-Verbindung des Antipyrins zu erhalten. In der nachfolgend aufgeführten Tabelle sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

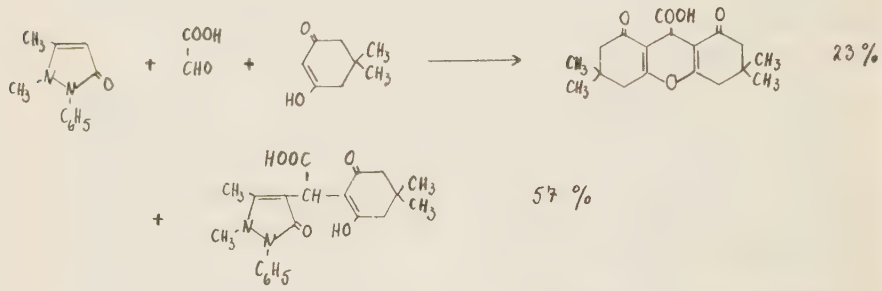
Antipyrin + Formaldehyd +	Ausbeute an unsym. Verbdg.	Ausbeute an sym. Verbdg.
Dihydroresorcin	44,3 %	-
5-Methyl-dihydroresorcin	43 %	-
5.5-Dimethyl-dihydroresorcin	41 %	34 %
5-Phenyl-dihydroresorcin	50,5 %	29,4 %

Zur experimentellen Ausführung dieser Kondensationen ist zu bemerken, daß die unsymmetrischen Produkte zum Teil erst nach erheblicher Verzögerung kristallisieren. Das bedeutet jedoch nicht ein allmähliches Abscheiden aus dem Lösungsmittel, sondern im allgemeinen zeigt sich nach mehrtägigem Stehen bei tiefen Temperaturen trotz häufigen Umschüttelns, Anreibens oder kurzzeitigen Erwärmens keine Spur eines Niederschlages, bis plötzlich am zehnten Tag oder später die Kristallisation ohne ersichtlichen Grund einsetzt und innerhalb weniger Minuten beendet ist. Durch Impfkristalle läßt sich diese Inhibitionszeit beträchtlich verkürzen.

Bei anderen unsymmetrischen Substanzen mit Antipyrin als Komponente, auf die im folgenden eingegangen werden soll, gelang durch längeres Kochen der Lösungen die Abscheidung von Kristallen.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen zeigte sich, daß die unsymmetrischen Kondensationen nicht auf Formaldehyd allein beschränkt sind. Andere reaktionsfähige Aldehyde lassen sich un-

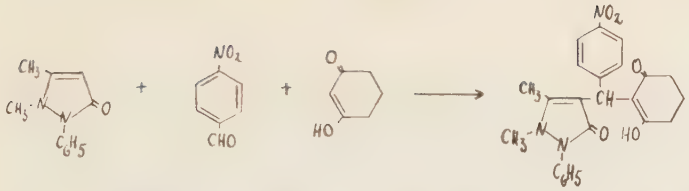
ter den angegebenen Bedingungen in gleicher Weise erfolgreich verwenden. So ergibt die Umsetzung von Antipyrin, Dimedon und Glyoxylsäure in siedendem Eisessig in 57 proz. Ausbeute 2-[5.5-Dimethyl-cyclohexandion-(1)-(3)]-4'-[1'-phenyl-2'.3'-dimethyl-pyrazolon-(5')]-essigsäure; als Nebenprodukt fällt in 23 proz. Ausbeute das Anhydrid der Bis-Verbindung aus Dimedon und Glyoxylsäure an:



Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß bei allen durchgeführten Untersuchungen der Aldehyd und dessen beide CH-aciden Partner stets in äquimolaren Mengen eingesetzt wurden.

Wie Glyoxylsäure verhält sich Benzaldehyd, der mit Dihydroresorcin und Antipyrin in 46 proz. Ausbeute das unsymmetrische Kondensationsprodukt liefert. Hierbei läßt sich wiederum die symmetrische Verbindung des Dihydroresorcins in Form des Anhydro-Derivates isolieren.

Ähnlich verläuft die Reaktion mit p-Nitrobenzaldehyd. Allerdings sind die Ausbeuten an unsymmetrischem Produkt etwas niedriger. Eigentlich wäre mit p-Nitrobenzaldehyd wegen der größeren Reaktionsfähigkeit gegenüber Benzaldehyd ein erhöhter Umsatz zu erwarten, anscheinend treten aber weitere unübersichtliche Nebenreaktionen auf, die sich in einer tiefroten Färbung des Reaktionsgemisches zu erkennen geben. So beträgt die Ausbeute an 4-[1-Phenyl-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5)]-1'-(4'-nitrophenyl)-2"-[cyclohexandion(1")-(3")]-methan nur 33 %:



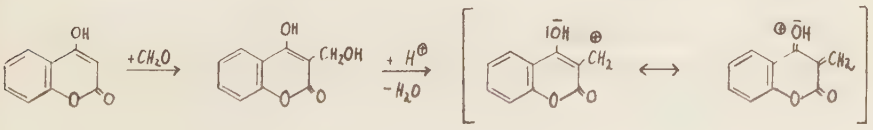
Ohne Erfolg verlief dagegen die Umsetzung von p-Methoxy-benzaldehyd mit Antipyrin und Dihydroresorcin. Aus dem Reaktionsgemisch konnte man in reiner Form lediglich die Bis-Verbindung des Dihydroresorcins erhalten. Ob die Bildung des unsymmetrischen Produktes unterbleibt, läßt sich nicht entscheiden, weil eine weitere Trennung der Reaktionskomponenten infolge zu geringer Löslichkeitsunterschiede nicht möglich ist.

Die gleichen Verhältnisse treten beim Pyridin-(4)-aldehyd auf. Auch hier gelingt keine eindeutige Trennung des Reaktionsgemisches. Versucht man die Umsetzung von Antipyrin und Pyridin-(4)-aldehyd mit Dimedon an Stelle von Dihydroresorcin, so führt die unsymmetrische Kondensation zu einem hellroten Öl, das bei der Behandlung mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln keinerlei kristalline Stoffe abscheidet.

b) Umsetzungen mit 4-Hydroxy-cumarin

In dem Bestreben, die direkte Dreikohlenstoff-Kondensation auf weitere H-acide Verbindungen auszudehnen, wurde zunächst versucht, im Substanzpaar Antipyrin/Dihydroresorcin das Antipyrin durch einen anderen Partner zu ersetzen, insbesondere, weil Antipyrin die unangenehme Eigenschaft besitzt im Gemisch mit weiteren Stoffen kristallisationshemmend zu wirken.

Als geeignet erwies sich 4-Hydroxy-cumarin, das in Analogie zum Antipyrin einerseits leicht mit Aldehyden zu den entsprechenden Bis-Verbindungen zusammentritt[37),38),39)], andererseits zur Bildung eines mesomeren Carbeniumions befähigt ist:



Die Kondensation von 4-Hydroxy-cumarin, Paraformaldehyd und Dihydroresorcin in Eisessig ergab nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches neben 21 % Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin) das unsymmetrische Produkt in 43 proz. Ausbeute. Die gleiche Umsetzung führt bei Verwendung substituierter Dihydroresorcine zu den entsprechenden Verbindungen, deren Ausbeuten in untenstehender Tabelle angegeben sind:

4-Hydroxy-cumarin + Formaldehyd +	Unsymmetrische Verbindung	Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin)
Dihydroresorcin	43 %	21,3 %
5-Methyl-dihydroresorcin	44,3 %	25,3 %
5.5-Dimethyl-dihydroresorcin	54 %	19,1 %
5-Phenyl-dihydroresorcin	44,5 %	25 %

Die Reaktionen wurden in der bereits beim Antipyrin erwähnten Art durchgeführt: Lösen der Komponenten in Eisessig, nach vollständiger Lösung Zugabe von Paraformaldehyd und anschließend einstündiges Erhitzen unter Rückfluß. Beim Abkühlen des Gemisches kristallisiert das symmetrische Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin) praktisch quantitativ aus, was die weitere Aufarbeitung bedeutend erleichtert.

Die unsymmetrischen Kondensationsprodukte des 4-Hydroxy-cumarins fallen als weiße, feinkörnige Pulver an, die sich bei einiger Sorgfalt in nadelförmige Kristalle überführen lassen. Von den angegebenen Verbindungen bilden sämtliche mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin nach einiger Zeit die entsprechenden Hydrazone, die bisher aus keinem der gebräuchlichen Lösungsmittel umkristallisiert werden konnten. Zu ihrer Reinigung genügt jedoch längeres Auskochen mit viel Äthanol.

Alle bisher erfolgreich verlaufenen Umsetzungen zeigen ein charakteristisches Merkmal: die Ausbeuten an unsymmetrischer Verbindung liegen in der Nähe von 50 %; die Ausbeuten an gleichzeitig isolierten symmetrischen Produkten schwanken zwi-

schen 20 und 30 %. Nach den weiter oben beschriebenen erfolglosen Versuchen einer Erweiterung der Hofmann-Martius-Umlagerung auf nucleophile Substanzen war man von den Voraussetzungen ausgegangen, unsymmetrische Kondensationen seien zu erzwingen, wenn beide CH-aciden Partner des Aldehyds etwa gleich schnell mit der Carbonyl-Verbindung reagieren. Das zu erwartende Reaktionsgemisch muß unter diesen Bedingungen nach den Regeln der Wahrscheinlichkeit 50 % an unsymmetrischer Verbindung enthalten. Die bisher erwähnten Versuche sprechen nicht gegen eine derartige Auffassung.

Allerdings zeigte sich im weiteren Verlauf der Untersuchungen eindeutig, daß diese Hypothese bei weitem nicht ausreicht. Zum Beispiel führt die Annahme, daß Antipyrin und Dihydroresorcin ebenso wie 4-Hydroxy-cumarin und Dihydroresorcin unter den gewählten Reaktionsbedingungen etwa gleich schnell mit Formaldehyd reagiert, zwangsläufig zu dem Schluß, auch Antipyrin und 4-Hydroxy-cumarin müßten sich mit ähnlicher Geschwindigkeit mit dem Aldehyd umsetzen. Die folgenden unsymmetrischen Kondensationen zeigen jedoch die Unzulänglichkeit dieser Vorstellungen.

Kocht man ein Gemisch von 4-Hydroxy-cumarin, Formaldehyd und Antipyrin in Eisessig eine halbe Stunde, so kristallisieren beim Abkühlen 17 % Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin) aus. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels wird das zurückbleibende hellgelbe Öl kurz in Methanol zum Sieden erhitzt, wobei sich über 72 % 3-(Antipyrylmethyl)-4-hydroxy-cumarin abscheiden. Die Ausbeute an unsymmetrischem Produkt liegt also weit über dem statistisch zu erwartenden Wert.

Wird der Formaldehyd durch Glyoxylsäure ersetzt, ergeben sich 57 % Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-essigsäure. Weit größere Abweichungen vom statistischen Mittel treten bei der Verwendung aromatischer Aldehyde auf. Benzaldehyd liefert mit Antipyrin und 4-Hydroxy-cumarin in über 87 proz. Ausbeute Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-phenyl-methan.

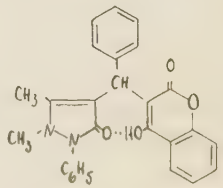
Zu ähnlichen Ergebnissen führt die Umsetzung mit p-Nitro- bzw. p-Methoxy-benzaldehyd wie nachstehende Übersicht zeigt.

Antipyrin + 4-Hydroxy-cumarin +	Ausbeute an unsym. Verbindung
Benzaldehyd	87,5 %
p-Methoxy-benzaldehyd	80,4 %
p-Nitro-benzaldehyd	86 %

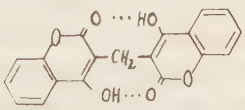
Versucht man die Umsetzung mit Pyridin-(4)-aldehyd, erfolgt keine Reaktion zum unsymmetrischen Kondensationsprodukt, es lassen sich dagegen 74 % der Bis-Verbindung aus 4-Hydroxy-cumarin und Pyridin-(4)-aldehyd gewinnen.

Die Variation der Aldehydkomponente bei gleichen CH-aciden Partnern bringt nach den obigen Experimenten sehr unterschiedliche Ergebnisse, die sich auf Grund des Verhaltens der Endprodukte deuten lassen. Nimmt man an, daß grundsätzlich die beiden symmetrischen und die unsymmetrische Verbindung entstehen können, so handelt es sich um eine einfache Gleichgewichtsreaktion. Im Falle des Pyridinaldehyds bildet sich vorwiegend das symmetrische Produkt, weil dieses in siedendem Eisessig unlöslich ist und nach kürzester Zeit aus dem Reaktionsgemisch ausfällt. Für die anderen Kondensationen kommt eine derartige Gleichgewichtsbeeinflussung nicht in Frage, denn die Reaktionspartner sind unter den Reaktionsbedingungen im Lösungsmittel gut löslich.

Auf der Suche nach einer Erklärung für die relativ hohen Ausbeuten an unsymmetrischer Verbindung bei Benzaldehyd, p-Methoxy-benzaldehyd und p-Nitro-benzaldehyd, fällt im IR-Spektrum die breite Bande im Bereich der OH-Schwingung auf, welche eine starke innermolekulare Wasserstoff-Brücke beweist. Es ist nicht ausgeschlossen, daß dadurch eine Stabilisierung erfolgt, welche die

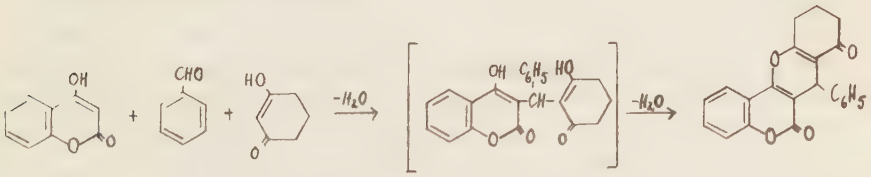


bevorzugte Bildung des unsymmetrischen Produktes bewirkt. Gegen diese Annahme spricht zunächst die zur Ausbildung zweier innermolekularen Wasserstoff-Brücken befähigte Bis-Verbindung des 4-Hydroxy-cumarins, die bei derartigen Umsetzungen überwiegend entstehen müßte. Der Reaktionsverlauf steht jedoch im Einklang mit den gefundenen Ergebnissen,



wenn als Voraussetzung die bevorzugte Reaktion des Antipyrins mit dem Aldehyd angenommen wird. Hierbei kann die entstehende Methylol-Verbindung mit Antipyrin zur Bis-Verbindung oder mit 4-Hydroxy-cumarin zum unsymmetrischen Produkt weiterreagieren. Da im Gegensatz zum Bis-antipyrin nur die unsymmetrische Verbindung eine Wasserstoff-Brücke ausbildet, verläuft die Reaktion in der beabsichtigten Weise.

Bedeutungsvoll für alle weiteren unsymmetrischen Kondensationen sind die Beobachtungen bei der Umsetzung von 4-Hydroxy-cumarin mit Dihydroresorcin und Benzaldehyd in Eisessig. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird nicht das in Analogie zum Formaldehyd erwartete unsymmetrische Produkt isoliert, sondern man erhält eine Verbindung, die nach den Ergebnissen der Elementaranalyse durch Wasserabspaltung in ein Ringschluß-produkt übergegangen ist:



Die Ausbeute beträgt 70 %. In derselben Weise reagiert p-Nitro-benzaldehyd in 63 proz. Ausbeute.

Durch die anschließende Wasserabspaltung läßt sich offenbar das unsymmetrische Produkt aus dem eingangs erwähnten Gleichgewicht entfernen, wodurch die Bildung symmetrischer Verbin-

dungen benachteiligt wird. Damit ergibt sich die Möglichkeit, von vornherein durch Wahl geeigneter CH-acider Partner oder durch Auswahl entsprechender Aldehyde die Entstehung der Endprodukte zu beeinflussen.

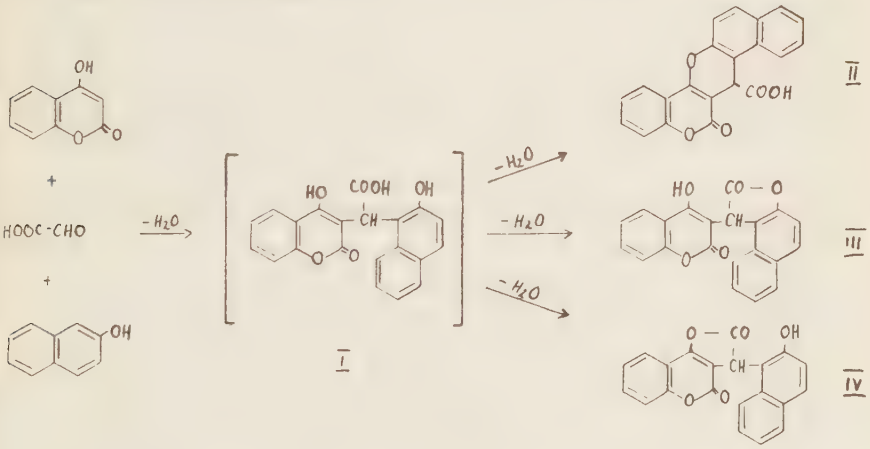
Bei der Verwendung von p-Methoxy-benzaldehyd gelingt die Isolierung des unsymmetrischen Ringschlußproduktes nicht. Die durchgeführte Reaktion schließt die Bildung desselben nicht aus; die Kondensation scheitert jedoch an einer geeigneten Trennungsmethode für die gebildeten Komponenten.

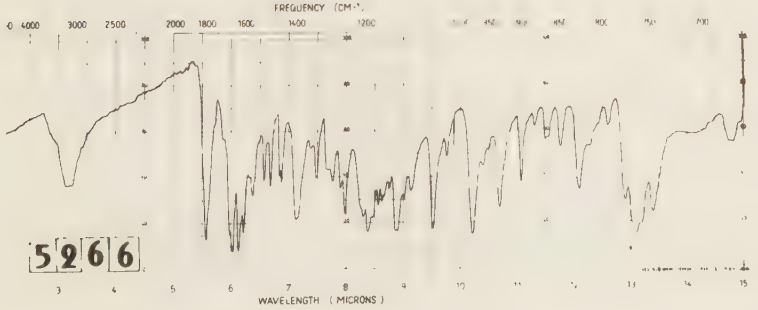
Es darf hierbei nicht übersehen werden, daß die symmetrischen Bis-Verbindungen oft ebenfalls unter Abspaltung von Wasser Ringschlußverbindungen ergeben. Bei den bisher verwendeten H-aktiven Substanzen sind allerdings drastischere Bedingungen zur Wasserabspaltung nötig. Zum Beispiel werden nach W.R. Sullivan[40] die Bis-Verbindungen des 4-Hydroxy-cumarins durch vorsichtiges Erwärmen in einem Gemisch von Essigsäureanhydrid/Pyridin allgemein zu substituierten 1.4-Pyran-Derivaten dehydratisiert, während Erhitzen in Eisessig nicht zum Ziel führt. Für die Wasserabspaltung aus Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin) muß sogar mit Bisulfat auf 270° erhitzt werden. Diese Abstufungen in der Dehydratisierungstendenz ermöglichen wahrscheinlich einen günstigen Ablauf unsymmetrischer Dreikohlenstoff-Kondensationen bei derartigen Verbindungen.

Weniger erfolgreich verlief dagegen die Kondensation von 4-Hydroxy-cumarin, Dihydroresorcin und Pyridin-(4)-aldehyd. An Stelle des erwarteten unsymmetrischen Ringschlußproduktes fallen 55 % der Bis-Verbindung aus 4-Hydroxy-cumarin und Pyridin-(4)-aldehyd neben geringen Mengen eines nicht zu trennenden Gemisches an. Anscheinend überlagert sich der gleichgewichtsbestimmenden Wasserabspaltung aus dem unsymmetrischen Produkt die schneller verlaufende Ausfällung der symmetrischen Bis-Verbindung, die den Reaktionsverlauf in diesem Fall bestimmt; denn wie weiter oben in einem anderen Beispiel erwähnt, kristallisiert das symmetrische Produkt bereits während der Umsetzung aus der siedenden Lösung aus, so daß die Entstehung einer unsymmetrischen Verbindung vollkommen unterdrückt wird.

Zur genaueren Prüfung der Beeinflußbarkeit unsymmetrischer Kondensationen durch Folgereaktionen wurden im weiteren Verlauf der Untersuchungen stets Reaktionspartner gewählt, die in irgendeiner Weise unter Ausbildung eines Ringsystems Wasser abspalten können.

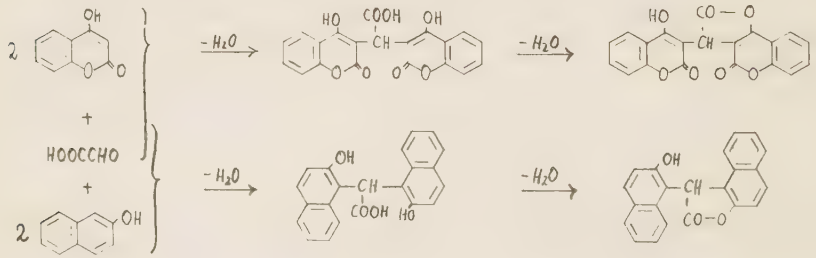
So führt die Umsetzung zwischen 4-Hydroxy-cumarin, ß-Naphthol und Glyoxylsäure zu einem Produkt, das sich auf Grund seiner Elementaranalyse als unsymmetrische Verbindung erweist; die Substanz ist ebenfalls unter Abspaltung von Wasser in ein Ringschlußprodukt übergegangen. Wie aus nachstehend angeführten Formelschema zu ersehen ist, vermag die zunächst entstandene Verbindung auf dreierlei verschiedene Art unter Wasserabspaltung weiterzureagieren:



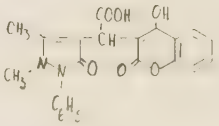


Lacton der 3-(4-Hydroxy-cumaryl)-1'-(2'-hydroxy-naphthyl)-essigsäure

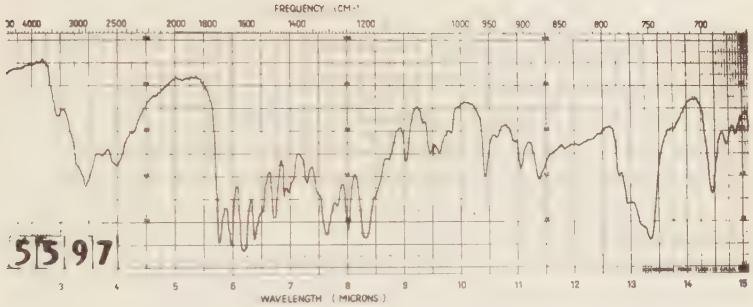
Das unter (II) angeführte Anhydrid kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da durch das Auftreten einer sehr scharfen Bande bei 1795 cm^{-1} im IR-Spektrum auf das Vorhandensein eines Lactonringes hingewiesen wird; außerdem löst sich die Substanz nach kurzer Behandlung mit 1n kalter Natronlauge unter Gelbfärbung auf und ergibt bei Wiederausfällung mit Säure eine Verbindung mit vollkommen anderen physikalischen Eigenschaften; im IR-Spektrum fehlt jetzt die für Lactonringe charakteristische Bande bei 1795 cm^{-1}. Nach der Elementaranalyse handelt es sich um das nicht cyclisierte, unsymmetrische Produkt (I), das aus (III) oder (IV) durch Hydrolyse entstanden ist. Es bleibt offen, nach welcher Richtung der Ringschluß zum Lacton [(III) oder (IV)] erfolgt. Die Carboxylgruppe der Glyoxylsäure kann sowohl mit der Hydroxylgruppe des 4-Hydroxycumarins als auch mit der Hydroxylgruppe des ß-Naphthols reagieren. Es läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, welche OH-Gruppe in Reaktion tritt, da die symmetrische Verbindung aus 4-Hydroxy-cumarin und Glyoxylsäure[41], ebenso wie die symmetrische Verbindung aus ß-Naphthol und Glyoxylsäure[42], leicht ein Lacton bildet:



Für die Struktur des in 66 proz. Ausbeute anfallenden Lactons ergibt sich jedoch ein einfacher, indirekter Beweis. Wie auf Seite 31 schon erläutert, erhält man aus Antipyrin, Glyoxylsäure und 4-Hydroxy-cumarin ein offenes, unsymmetrisches Kondensationsprodukt nebenstehender Konfiguration.

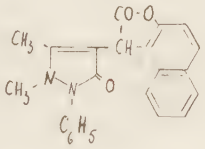


Im IR-Spektrum fehlt die charakteristische Lacton-Bande bei 1795 cm^{-1}.

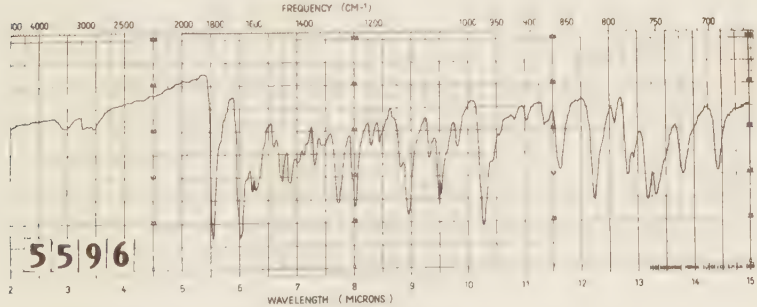


Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-essigsäure

Ersetzt man 4-Hydroxy-cumarin durch ß-Naphthol, entsteht eine Verbindung, deren Elementaranalyse und deren IR-Spektrum wieder auf einen Lactonring hinweisen.



53 % Ausbeute



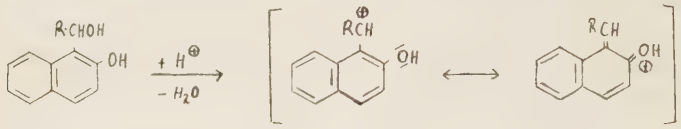
Lacton der Antipyryl-1-(2-hydroxy-naphthyl)-essigsäure

Auf Grund dieser Ergebnisse ist anzunehmen, daß der Lactonring bei der 3-(4-Hydroxy-cumaryl)-1'-(2'-hydroxy-naphthyl)-essigsäure zur OH-Gruppe des ß-Naphthols geschlossen wird, und somit Verbindung (III) entsteht.

Die gleiche Substanz wird erhalten, wenn man statt Glyoxylsäure dessen Äthylester bei der Reaktion gebraucht. In diesem Fall spaltet sich nicht Wasser, sondern Alkohol aus dem Intermediärprodukt ab. Rein äußerlich vollzieht sich die Umsetzung in ähnlicher Weise, wobei auch die Ausbeute an Lacton dieselbe ist wie bei der Reaktion mit Glyoxylsäure.

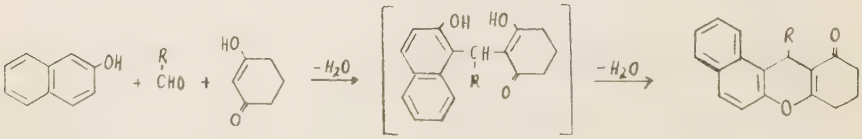
c) Umsetzungen mit ß-Naphthol

In zwei Beziehungen, die für direkte unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensationen von Bedeutung zu sein scheinen, gleicht das ß-Naphthol dem 4-Hydroxy-cumarin und dem Antipyrin: es tritt mit Aldehyden in saurer Lösung leicht zu den entsprechenden Bis-Verbindungen zusammen und kann, ausgehend von der Methylol-Verbindung, ein mesomeres Carbeniumion bilden:



Aus diesem Grund wurde es als H-aktive Substanz bei den Kondensationen eingesetzt.

Im Laufe der Untersuchungen zeigte sich, daß ß-Naphthol und Dihydroresorcin, bzw. dessen Substitutionsprodukte, als CH-acide Partner eines Aldehyds bevorzugt für die beabsichtigten Umsetzungen geeignet sind, da die entstehenden Produkte besonders leicht Wasser abspalten und in das entsprechende energieärmere Oxo-xanthen-Ringsystem übergehen:



Die nach dem angegebenen Formelschema verlaufenden Reaktionen zeichnen sich durch einfache experimentelle Durchführung und durch zum Teil recht hohe Ausbeuten an unsymmetrischer Verbindung aus.

Beispielsweise gewinnt man durch kurzes Kochen von ß-Naphthol mit Paraformaldehyd und Dihydroresorcin in Eisessig in 90 proz. Ausbeute 7.8-Benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen, das durch Mischschmelzpunkt mit einem nach dem Zweistufen-Verfahren hergestellten Präparat, welches durch Umsetzung von 1-Dimethylaminomethyl-naphthol-(2) mit Dihydroresorcin in Chlorbenzol[43] erhalten wird, identifiziert wurde. Die Reaktion verläuft außerordentlich rasch, wie sich am Verschwinden des im Eisessig unlöslichen Paraformaldehyds leicht verfolgen läßt; bereits nach zwei Minuten ist der Paraformaldehyd im siedenden Eisessig in Lösung gegangen. Die Reindarstellung des Oxo-xanthen-Derivates bietet keinerlei Schwierigkeit, da das unsymmetrische Produkt als einziges von allen Reaktionsteilnehmern in verdünnter Natronlauge unlöslich ist und deshalb leicht abgetrennt werden kann.

Ersetzt man das Dihydroresorcin durch einige seiner in 5-Stellung substituierten Derivate, so erhält man die in nachstehender Übersicht angeführten Verbindungen:

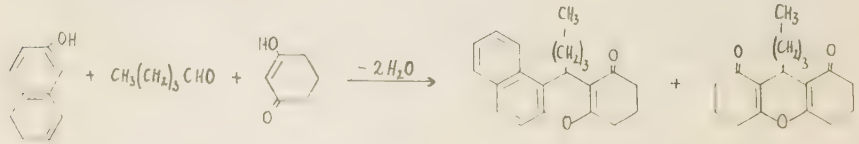
7.8-Benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen	90,2 %	Ausbeute (61 %)
3-Methyl-Derivat	72 %	Ausbeute (30 %)
3.3-Dimethyl-Derivat	72,4 %	Ausbeute (55 %)
3-Phenyl-Derivat	59 %	Ausbeute (26 %)

Die angegebenen Xanthen-Derivate lassen sich auch auf dem Weg über die Naphthol-Mannich-Base im Zweistufen-Verfahren gewinnen[43], aber mit schlechteren Ausbeuten. Zum Vergleich sind die Ausbeuten des Zweistufen-Verfahrens in Klammern beigefügt, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Angaben bei der Einstufen-Kondensation auf ß-Naphthol bezogen sind, während die Zweistufen-Reaktion das Dimethylaminomethyl-naphthol-(2) bei der Ausbeuteberechnung zugrunde legt, so daß der Vergleich der beiden Darstellungsmöglichkeiten noch günstiger für die Direkt-Kondensation ausfällt.

Wird der Formaldehyd nicht als Paraformaldehyd sondern als 40 proz. Formalinlösung bei der Reaktion eingesetzt, so sind die Ausbeuten an unsymmetrischen Produkten nur halb so groß.

Bei Einsatz anderer aliphatischer Aldehyde sind die Ergebnisse schlechter; teilweise ist die Isolierung kristalliner Substanzen nicht möglich. Glyoxylsäure-äthylester liefert noch mit Dihydroresorcin und ß-Naphthol in 40 proz. Ausbeute 9-Carbäthoxy-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen, doch läßt sich mit Acetaldehyd, der in Form des Paraldehyds verwendet wurde, keine unsymmetrische Verbindung darstellen. Die bisher beschriebenen Reaktionsbedingungen erlauben die Verwendung des reinen Acetaldehyds wegen seines niedrigen Siedepunktes nicht; wird die Reaktion mit reinem Acetaldehyd durch Erhitzen im verschlossenen Rohr vorgenommen, so erfolgt ebenfalls keine definierte Umsetzung. Die Aufarbeitung führt lediglich zu dunklen, nicht kristallisierenden, undestillierbaren Ölen. Auch der Versuch, die Reaktion mit Hilfe des Diäthylacetals zu erzwingen, schlug fehl. Diese Umsetzung wurde, wie üblich, im offenen Kolben in siedendem Eisessig vorgenommen; während der Reaktion war deutlich der Geruch nach Acetaldehyd wahrzunehmen, der sich beim Erhitzen aus dem Acetal bildete. Als man nach mehrstündigem Erhitzen das Lösungsmittel verdampfte und das zurückbleibende Öl bei 1mm Druck im Säbelkolben destillierte, sublimierten zunächst nur geringe Mengen unveränderten ß-Naphthols, bis die Hauptmenge zwischen 165 - 172° überging. Diese erstarrte nach kurzer Zeit zu einem hellgelben Harz, das jeglichen Kristallisations- und Lösungsversuchen widerstand.

n-Valeraldehyd führt nach einstündigem Kochen mit ß-Naphthol und Dihydroresorcin in Eisessig zu einem Gemisch zweier Verbindungen, die sich nach erfolgreicher Trennung als unsymmetrisches Produkt und als Anhydro-Derivat der Bis-Verbindung des Dihydroresorcins erweisen.

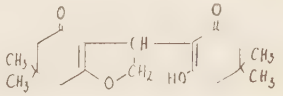


Die Ausbeute an 9-Butyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen beträgt in diesem Fall nur 28 %. Zur Identifizierung der in 38 proz. Ausbeute anfallenden symmetrischen Verbindung setzt man n-Valeraldehyd und Dihydroresorcin unter denselben Reaktionsbedingungen um. Das isolierte Reaktionsprodukt zeigt keine Schmelzpunkts-Depression mit der höher schmelzenden Verbindung der Kondensation von ß-Naphthol, Dihydroresorcin und n-Valeraldehyd.

Andere aliphatische Aldehyde wie Isobutyraldehyd, Butyraldehyd, n-Nonylaldehyd, Phenyl-acetaldehyd, Phenylglyoxal lassen keine eindeutige Reaktion im obigen Sinne erkennen. Die Reaktionsgemische bilden sämtlich nach Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum braune Öle, aus denen sich keinerlei einheitliche Stoffe gewinnen lassen.

Auch der sehr reaktionsfähige Trichlor-acetaldehyd ist nicht zur Reaktion zu bringen. Wie das Stuart-Briegleb-Modell zeigt, kann Chloral wegen seiner drei raumerfüllenden Chloratome keine Kondensation mit ß-Naphthol und Dihydroresorcin eingehen.

Versucht man die Umsetzung mit Monochlor-acetaldehyd, das aus Stabilitätsgründen in Form seines Vollacetales verwendet wird, verläuft die Reaktion ebenfalls nicht in der beabsichtigten Richtung. Während des Erhitzens in Eisessig entwickeln sich verhältnismäßig große Mengen Chlorwasserstoffgas; bei der anschließenden Aufarbeitung resultieren nur undefinierbare, dunkle Öle, die wahrscheinlich unter anderem von Zersetzungsprodukten des Dihydroresorcins durch die Salzsäure herrühren. Außerdem ist mit dem vermehrten Auftreten von Nebenreaktionen zu rechnen, da schon D. Vorländer[4] bei der Einwirkung von Monochlor-acetaldehyd auf Dimedon in wäßrig-äthanolischer Lösung unter HCl-Abspaltung ein lactonartiges Produkt nebenstehender Formel erhielt.



Wie zu befürchten war, mißlangen die Versuche mit ungesättigten Aldehyden, die unter den gewählten Reaktionsbedingungen zerstört werden, vollkommen. Crotonaldehyd und Zimtaldehyd färben die Lösungen durch ihre Zerfallsprodukte sofort tiefrot.

Recht erfreuliche Ergebnisse sind dagegen mit aromatischen Aldehyden zu erzielen. Beim Abkühlen eines äquimolaren Gemisches von p-Nitrobenzaldehyd, ß-Naphthol und Dihydroresorcin, das eine Stunde lang in Eisessig unter Rückfluß erhitzt wird, scheiden sich schwach gelblich gefärbte Kristalle ab, deren Elementaranalyse auf 9-(4'-Nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen zutrifft. Durch Aufarbeitung der Mutterlauge können bis zu 86 % an unsymmetrischem Ringschlußprodukt gewonnen werden. Ähnliche Ausbeuten erreicht man mit 5-Methyl-, 5.5-Dimethyl- und 5-Phenyl-dihydroresorcin.

p-Nitrobenzaldehyd + ß-Naphthol +	Ausbeute an unsym. Verbindung
Dihydroresorcin	86,3 %
5-Methyl-dihydroresorcin	66,8 %
5.5-Dimethyl-dihydroresorcin	81,2 %
5-Phenyl-dihydroresorcin	73,2 %

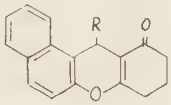
Wird an Stelle des p-Nitrobenzaldehydes m-Nitrobenzaldehyd der Reaktion unterworfen, so vollzieht sich die Kondensation in analoger Weise. Die Ausbeute an 9-(3'-Nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen beträgt 82 %.

Die Stellung der Nitrogruppe in der Aldehydmolekel scheint bedeutungslos für den Reaktionsverlauf zu sein. o-Nitrobenzaldehyd macht eine Ausnahme, da der Aldehyd sehr leicht in o-Nitroso-benzoesäure umlagert[44], welche unter den Reaktionsbedingungen zerfällt. Beim Erwärmen eines Gemisches von ß-Naphthol, Dihydroresorcin und o-Nitrobenzaldehyd in Eisessig entwickeln sich nach kurzer Zeit nitrose Gase, wobei der Kolbeninhalt langsam in ein dunkles Rot übergeht. Bricht man die Reaktion nach 10 Minuten Erhitzen ab und läßt langsam erkalten, so kristallisieren 37 % rotbraune Kristalle vom Schmelzpunkt 252 - 253° aus, die mit einiger Sicherheit als unsymmetrisches Ringschlußprodukt gelten können, obwohl die Verbindung nach

mehrmaligem Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht analysenrein zu erhalten ist.

2.4-Dinitrobenzaldehyd ist bereits so zersetzlich, daß der Zerfall unter Entwicklung nitroser Gase keine unsymmetrische Kondensation erlaubt.

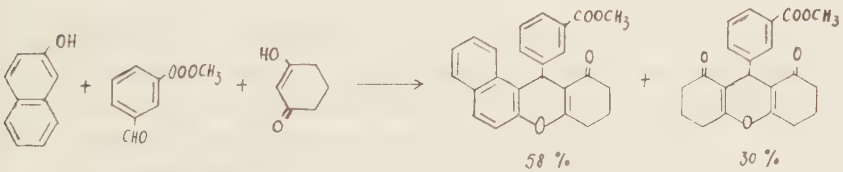
Die drei monochlorsubstituierten Benzaldehyde liefern die in der Tabelle angegebenen 9-(Chlor-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthene in guter Ausbeute.



R =	Ausbeute
	70,5 %
	74 %
	75,3 %

Dichlorsubstituierte Benzaldehyde sind dagegen für unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensationen unbrauchbar, da sich während des Erhitzens der Komponenten in Eisessig große Mengen Chlorwasserstoff entwickeln, wobei unter Dunkelfärbung Verharzung eintritt.

Als weiterer mit elektronensaugender Gruppe substituierter aromatischer Aldehyd wurde Isophthalaldehydsäure-methylester mit ß-Naphthol und Dihydroresorcin umgesetzt. Neben 58 % 9-(3'-Carbomethoxy-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen ließen sich 30 % des Anhydrides der symmetrischen Verbindung aus Aldehyd und Dihydroresorcin fassen.



Die Verwendung von Benzaldehyd-Derivaten, die im Kern elektronenschiebende Substituenten tragen, ergibt in derselben Weise unsymmetrische Verbindungen. Die Ausbeuten verringern sich jedoch mit zunehmenden elektronenspendendem Charakter der Substituenten, dafür fallen in vermehrtem Maße 1.2.3.4.5.6.7.

8-Oktahydro-1.8-dioxo-xanthene an. Die nachstehende Übersicht veranschaulicht diese Tendenz in einigen Beispielen:

Dihydroresorcin + ß-Naphthol	Ausbeute an unsym. Verbdg.	Ausbeute an sym. Verbdg.
+ o-Tolylaldehyd	56,5 %	-
+ Anisaldehyd	22 %	55,5 %
+ Vanillin	19 %	64 %

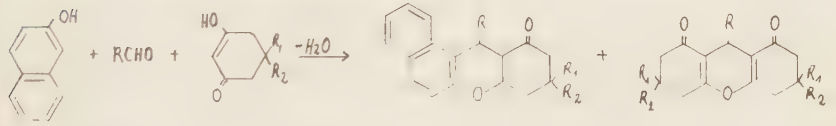
p-Diäthylamino-benzaldehyd eignet sich wegen seiner Oxydationsempfindlichkeit nicht für die Kondensationen. Die durchgeführten Ansätze färbten sich schon zu Beginn des Erwärmens tiefrot.

Die bisher beschriebenen Ergebnisse lassen beim unsubstituierten Benzaldehyd mit einiger Sicherheit die Fähigkeit zu unsymmetrischen Kondensationen erwarten. Die Reaktion von ß-Naphthol, Dihydroresorcin und Benzaldehyd führt aber zu keinem einheitlichen Produkt. Mehrere nach verschiedenen Methoden aufgearbeitete Ansätze zeigten die Erfolglosigkeit einer Trennung des Reaktionsgemisches. Wie leicht eine derartige Kondensation wegen der Isolierung der entstehenden Verbindungen zum Scheitern verurteilt sein kann, beweist die Umsetzung von ß-Naphthol, Benzaldehyd und Dimedon an Stelle des Dihydroresorcins, die in 48 proz. Ausbeute glatt die unsymmetrische Ringschlußverbindung ergibt.

Zusammenfassend kommt man zu der Feststellung, daß bei der Reaktion von ß-Naphthol, Dihydroresorcinen und Aldehyden die Variationsfähigkeit der Aldehydkomponente in weiten Grenzen möglich ist. Selbst heterocyclische Aldehyde sind zur Bildung der unsymmetrischen Produkte fähig, wie die Isolierung von 9-(4'-Pyridino)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen in 63 proz. Ausbeute bei der Verwendung von Pyridin-(4)-aldehyd zeigt. Indol-(3)-aldehyd führt zu einer braunen Verbindung vom Schmelzpunkt 190 - 191°, die zwar nicht analysenrein zu

erhalten ist, aber weder Ausgangsprodukt noch symmetrische Verbindung darstellt. Die beiden CH-aciden Partner ergänzen sich in ihrem Verhalten gegenüber Aldehyden in so glücklicher Weise, daß beim Erhitzen eines äquimolaren Gemisches der drei Komponenten in Eisessig stets mit dem Auftreten des unsymmetrischen Produktes gerechnet werden kann. Eingeschränkt wird die Reaktion letztlich nur durch die Instabilität verschiedener Aldehyde unter den Reaktionsbedingungen und durch sterische Einflüsse.

Im folgenden sind die Ergebnisse zusammengestellt:

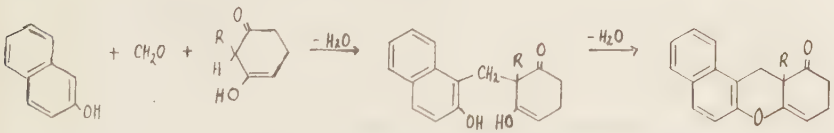


ß-Naphthol +		Ausbeute an unsym.Verbdg.	Ausbeute an sym.Verbdg.
Formaldehyd	+ Dihydroresorcin	90,2 %	-
Formaldehyd	+ 5-Methyl-dihydroresorcin	72 %	-
Formaldehyd	+ 5.5-Dimethyl-dihydroresorcin	72,4 %	-
Formaldehyd	+ 5-Phenyl-dihydroresorcin	59 %	-
Glyoxylsäure-äthylester	+ Dihydroresorcin	39,6 %	-
Paraldehyd	+ Dihydroresorcin	-	-
Acetaldehyd	+ Dihydroresorcin (Bombenrohr)	Undestillierbares Öl	
Acetaldehyd-acetal	+ Dihydroresorcin	gelbes Öl, erstarrt nach Dest. zu einem Harz	
Butyraldehyd	+ Dihydroresorcin	-	-
Isobutyraldehyd	+ Dihydroresorcin	-	-

ß-Naphthol +		Ausbeute an unsym.Verbdg.	Ausbeute an sym.Verbdg.
n-Valeraldehyd	+ Dihydroresorcin	28 %	38 %
n-Nonylaldehyd	+ Dihydroresorcin	Undestillierbares Öl	
Chloral	+ Dihydroresorcin	Sterische Hinderung	
Monochlor-acetaldehydacetal	+ Dihydroresorcin	Zersetzungsprodukte, HCl-Entwicklung	
Phenylglyoxal	+ Dihydroresorcin	Keine Trennung möglich	
Phenyl-acetaldehyd	+ Dihydroresorcin	Undestillierbares Öl	
Benzaldehyd	+ Dihydroresorcin	Keine Trennung möglich	
Benzaldehyd	+ 5.5-Dimethyldihydroresorcin	47,5 %	-
o-Nitrobenzaldehyd	+ Dihydroresorcin	37 % ?	-
m-Nitrobenzaldehyd	+ Dihydroresorcin	81,6 %	-
p-Nitrobenzaldehyd	+ Dihydroresorcin	86,3 %	-
p-Nitrobenzaldehyd	+ 5-Methyl-dihydroresorcin	66,8 %	-
p-Nitrobenzaldehyd	+ 5.5-Dimethyldihydroresorcin	81,2 %	-
p-Nitrobenzaldehyd	+ 5-Phenyl-dihydroresorcin	73,2 %	-
o-Chlorbenzaldehyd	+ Dihydroresorcin	75,3 %	-
m-Chlorbenzaldehyd	+ Dihydroresorcin	74 %	-
p-Chlorbenzaldehyd	+ Dihydroresorcin	70,5 %	-
2.4-Dinitrobenzaldehyd	+ Dihydroresorcin	Zersetzung	
2.6-Dichlorbenzaldehyd	+ Dihydroresorcin	Verharzung, HCl-Entwicklung	
Isophthalaldehydsäure-methylester	+ Dihydroresorcin	57,5 %	36 %

ß-Naphthol +		Ausbeute an unsym.Verbdg.	Ausbeute an sym.Verbdg.
o-Cyanobenzaldehyd	+ Dihydroresorcin	Sterische Hinderung	
Anisaldehyd	+ Dihydroresorcin	22 %	55,5 %
Vanillin	+ Dihydroresorcin	19 %	64 %
o-Tolylaldehyd	+ Dihydroresorcin	56,4 %	-
p-Diäthylaminobenzaldehyd	+ Dihydroresorcin	Zersetzung	
Pyridin-(4)-aldehyd	+ Dihydroresorcin	63 %	19 %
Crotonaldehyd	+ Dihydroresorcin	Zersetzungsprodukte	
Zimtaldehyd	+ Dihydroresorcin	Zersetzungsprodukte	
Indol-(3)-aldehyd	+ Dihydroresorcin	13 % ?	(Zersetzung)

Bei allen untersuchten 2-unsubstituierten cyclischen 1.3-Diketonen war die auf Grund der 1.2-Enolisierung spontan erfolgende anschließende Wasserabspaltung als wesentlich für den Reaktionsverlauf angesehen worden. 2-Substituierte Dihydroresorcine besitzen in Stellung 2 nur <u>ein</u> reaktionsfähiges Wasserstoffatom; bei Zusammenlagerung zum unsymmetrischen Produkt und anschließender Ringbildung könnte die Wasserabspaltung nur über eine 1.6-Enolisierung erfolgen:

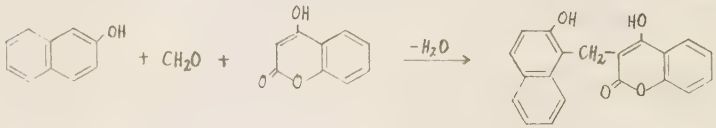


Der Energieaufwand dieser Art Enolisierung ist sicher groß, weshalb, abgesehen von etwaigen sterischen Einflüssen, daher keine Reaktion zum gewünschten Produkt eintreten sollte.

Das Experiment bestätigt die Erwartung sowohl bei 2-Methyl- als auch bei 2-Acetamido-dihydroresorcin. Daß die Ausbildung des Xanthenringsystems für das Gelingen der direkten unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation in diesem Fall ausschlaggebend ist, beweisen Untersuchungen von H. Hellmann und J.L.W. Pohlmann[43], denen die C-Alkylierung von 2-Methyl- und 2-Acetamido-cyclohexandion-(1)-(3) durch 1-Dimethylaminomethyl-naphthol-(2) in 73 bzw. 86 proz. Ausbeute gelang, ohne daß Ringschluß zum Xanthen-Derivat erreicht wurde.

Die erwähnten Kondensationen mit ß-Naphthol als CH-acider Verbindung hatten sehr günstige Ergebnisse gezeigt, wenn der methylenaktive Partner oder die Aldehydkomponente - wie im Beispiel der Umsetzung von ß-Naphthol, Glyoxylsäure und 4-Hydroxy-cumarin - eine Weiterreaktion zu energieärmeren Substanzen erlaubt. Der folgende Abschnitt lehrt, daß mit ß-Naphthol in einigen Fällen auch Direkt-Kondensationen ermöglicht werden, die keine Folgereaktionen eingehen.

Löst man ß-Naphthol und 4-Hydroxy-cumarin in äquivalenten Mengen in Eisessig, gibt Paraformaldehyd hinzu und erhitzt zum Sieden, so ist nach kurzer Zeit der Aldehyd in Lösung gegangen, und wenig später beginnt ein farbloses, feinkristallines Pulver auszufallen. Nach Filtration der noch warmen Lösung erhält man in 85 proz. Ausbeute 3-[2'-Hydroxy-menaphthyl-(1')]-4-hydroxy-cumarin, das nach einmaligem Auskochen mit Eisessig analysenrein vorliegt.



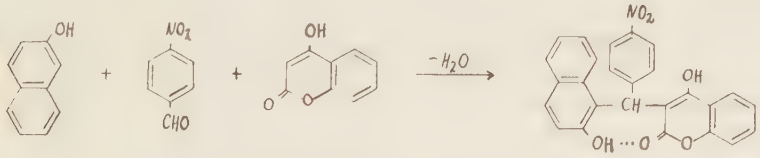
Diese Reaktion offenbart die Bedeutung einer Gleichgewichtsbeeinflussung bei unsymmetrischen Kondensationen. Durch die Unlöslichkeit der Verbindung im Reaktionsmedium wird in diesem Fall das Gleichgewicht in Richtung auf das gewünschte Produkt verschoben.

Das Gegenbeispiel stellt die Umsetzung mit Pyridin-(4)-al-

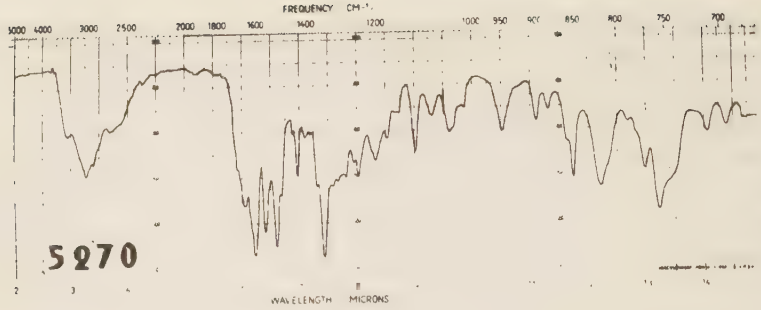
dehyd dar. Aus der siedenden Reaktionslösung kristallisiert innerhalb kurzer Zeit die Bis-Verbindung des 4-Hydroxy-cumarins aus, welche die Bildung eines unsymmetrischen Kondensationsproduktes verhindert. In früheren Fällen war bereits auf die Schwerlöslichkeit der Bis-Verbindung aus 4-Hydroxy-cumarin und Pyridin-(4)-aldehyd in kochendem Eisessig hingewiesen worden, so daß die Behauptung gerechtfertigt erscheint, jegliche direkte unsymmetrische Kondensation in Eisessig bei gleichzeitiger Anwesenheit der beiden genannten Substanzen sei von vornherein ausgeschlossen.

Tatsächlich beweist auch die Umsetzung von ß-Naphthol, Pyridin-(4)-aldehyd und 4-Hydroxy-cumarin diese Annahme: aus dem kochenden Reaktionsgemisch kristallisieren 81 % Di-(4-hydroxy-cumaryl)-γ-picolin aus. Abgesehen von ß-Naphthol sind keine weiteren Reaktionsprodukte zu gewinnen.

p-Nitrobenzaldehyd erlaubt dagegen die Darstellung von 4-Nitrophenyl-3'-(4'-hydroxy-cumaryl)-1"-(2"-hydroxy-naphthyl)-methan in 66 proz. Ausbeute:

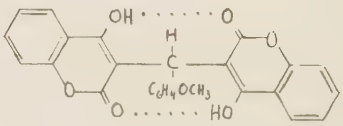


Eine Erklärung für das überwiegende Auftreten der unsymmetrischen Verbindung ist in Analogie zur Reaktion von Antipyrin, p-Nitrobenzaldehyd und 4-Hydroxy-cumarin nur zu geben, wenn man annimmt, daß ß-Naphthol bevorzugt mit dem Aldehyd reagiert, - das Intermediärprodukt aber nicht mit ß-Naphthol, sondern mit 4-Hydroxy-cumarin zusammentritt, da die entstehende Verbindung durch innermolekulare Wasserstoff-Brückenbindung stabilisiert wird, wie aus dem IR-Spektrum durch das Vorhandensein der breiten Bande im Bereich der OH-Schwingung hervorgeht, während p-Nitrobenzyliden-bis-(ß-naphthol) diese Stabilisierungsmöglichkeit nicht besitzt.



4-Nitrophenyl-3'-(4'-hydroxy-cumaryl)-1"-(2"-hydroxy-naphthyl)-methan

Verwendet man an Stelle des p-Nitrobenzaldehyds p-Methoxybenzaldehyd, so treten außer 81,5 % p-Methoxy-benzyliden-bis-(4-hydroxy-cumarin) keine weiteren Reaktionskomponenten auf. Infolge der verringerten Additionsfähigkeit des Aldehyds an ß-Naphthol, welche bei den Reaktionen von ß-Naphthol mit Dihydroresorcinen an den fallenden Ausbeuten der unsymmetrischen Verbindungen in der Reihe p-Nitrobenzaldehyd (86 %), Benzaldehyd (47 %) und p-Methoxybenzaldehyd (22 %) zum Ausdruck kommt, überwiegt jetzt die Anlagerung des Aldehyds an 4-Hydroxy-cumarin; dieses Zwischenprodukt reagiert weiter zu p-Methoxy-benzyliden-bis-(4-hydroxy-cumarin), welches zwei Wasserstoff-Brücken innerhalb eines Moleküles auszubilden vermag. Die außerordentlich günstige Lage der Carbonyl- und OH-Gruppen zueinander kann durch das Formelbild nicht in dem Maße veranschaulicht werden, wie es im Stuart-Briegleb-Kalottenmodell möglich ist.

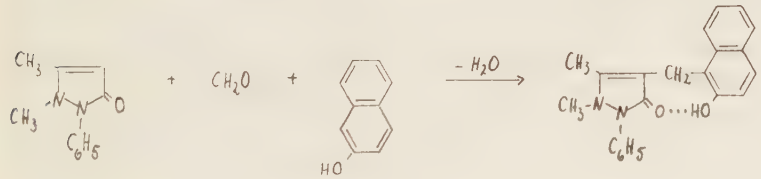


Nach den Ergebnissen mit p-Nitro- und p-Methoxybenzaldehyd war mit unsubstituiertem Benzaldehyd eine Reaktion zu erwarten, die sowohl unsymmetrisches als auch symmetrisches Produkt liefert.

Die Ausführung der Kondensation ergab ein Gemisch zweier

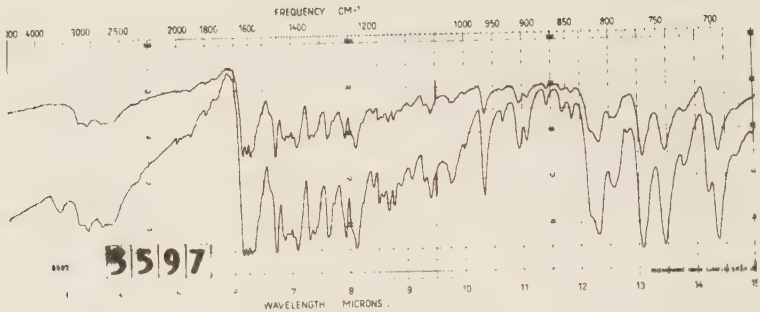
Stoffe, die etwa in gleichen Mengen entstanden waren. Eine saubere Trennung ließ sich nicht durchführen. Dagegen gelang die Isolierung einer Kristallfraktion, die nach schwachem Sintern ab 225° zwischen 237 und 239° schmolz. Da die Bis-Verbindung des ß-Naphthols, dessen Bildung nach L. Claisen[45] unter diesen Bedingungen noch nicht erfolgt, bei 190°, die Bis-Verbindung des 4-Hydroxy-cumarins bei 229° schmilzt, muß es sich bei der Kristallfraktion um das unsymmetrische Produkt handeln, zumal der Misch-Schmelzpunkt mit Benzyliden-bis-(4-hydroxy-cumarin) eine Depression zeigt.

Die in diesem Abschnitt behandelten Reaktionen hatten darauf abgezielt, die direkte unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensation durch eine anschließende Folgereaktion zu begünstigen. In diesem Sinn verlief die bereits angeführte Umsetzung von ß-Napnthol, Antipyrin und Glyoxylsäure, bei der durch Wasserabspaltung zwischen Carboxylgruppe der Aldehydmolekel und Hydroxylgruppe des ß-Naphthols Lactonbildung erfolgte. Die Verwendung von Formaldehyd läßt keine derartige Weiterreaktion zu und trotzdem ergibt sich hier wie bei den ersten erfolgreichen Umsetzungen eine unsymmetrische Verbindung.



Dieselbe Verbindung wurde bereits 1954 von F. Poppelsdorf und S.J. Holt[8] aus 1-Äthylthiomethyl-2-naphthol und Antipyrin dargestellt. Die Ausbeute wird mit 82 % angegeben.

Das IR-Spektrum zeigt wieder das Vorliegen einer Wasserstoff-Brückenbindung, die eine Stabilisierung ermöglicht.



1-(Antipyrylmethyl)-naphthol-(2)

Die Ausbeute der Direkt-Kondensation liegt bei 58 %, erhöht sich aber, wenn p-Nitrobenzaldehyd an die Stelle des Formaldehyds tritt. Benzaldehyd selbst ist nicht in dem Maße geeignet; immerhin lassen sich 18 % Phenyl-antipyryl-1-(2-hydroxy-naphthyl)-methan gewinnen. Die Elementaranalyse dieser Verbindung weist geringe Abweichungen vom theoretischen Wert auf. Da sich die Substanz, wie nachträglich festzustellen war, nach mehrstündigem Liegen an der Luft langsam verfärbt, und die Analysenfehler wahrscheinlich auf die Empfindlichkeit der Verbindung gegenüber äußeren Einflüssen zurückgehen, wurde von einer erneuten Reindarstellung abgesehen, zumal die Verbindung einen scharfen Schmelzpunkt aufweist, der etwa 50° über dem Schmelzpunkt der entsprechenden Benzyliden-bis-verbindungen des ß-Naphthols und des Antipyrins liegt.

Mit p-Methoxybenzaldehyd waren nach den bisherigen Erfahrungen höchstens Methylen-bis-verbindungen zu erwarten; der experimentelle Beweis scheiterte an den vergeblichen Versuchen, kristalline Stoffe aus dem Reaktionsgemisch zu erfassen.

In ähnlicher Weise verhält sich die Reaktion mit Pyridin-(4)-aldehyd. Es gelang nicht, das nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende klebrige Öl in Kristalle zu überführen.

3. Kondensationsversuche von ein- und mehrwertigen Phenolen mit Formaldehyd und Dihydroresorcin

Die Versuche mit ein- und mehrwertigen Phenolen, wie Phloroglucin, Resorcin, Phenol und m-Kresol verliefen erfolglos.

So wurden beispielsweise mit Formaldehyd umgesetzt: Phenol-Dimedon, Phloroglucin-Dihydroresorcin, Resorcin-Dimedon, m-Kresol-Dihydroresorcin. Schon beim schwachen Erwärmen der Substanzgemische in Eisessig färbten sich die Reaktionslösungen braun, und bei der Aufarbeitung ließen sich keinerlei definierte kristalline Stoffe isolieren.

Selbst 2.6-Di-tert.-butyl-phenol, das mit Formaldehyd nicht polymerisiert, sondern eine definierte Methylen-bis-verbindung bildet, erwies sich als vollkommen ungeeignet. Das Reaktionsgemisch erlaubte nur die Abtrennung von 60 % Methylen-bis-(dihydroresorcin).

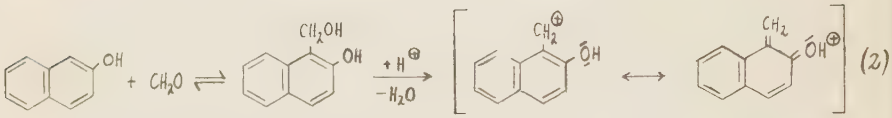
4. Kondensationsversuche mit offenkettigen ß-Dicarbonylverbindungen und Formaldehyd

Alle bisher erwähnten, erfolgreich verlaufenen unsymmetrischen Kondensationen tragen das gemeinsame Merkmal, daß jeder einzelne CH-acide Partner für sich allein mit dem Aldehyd leicht in die entsprechende Bis-Verbindung übergehen kann. Die folgenden Versuche sollen zeigen, ob auch H-aktive Substanzen, die auf direktem Weg keine Bis-Verbindung bilden, für solche Umsetzungen in Frage kommen. Wie auf Seite 20 bei den theoretischen Erwägungen über die unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensation im einzelnen erläutert, müßte die beabsichtigte Reaktion eintreten, wenn von den zwei Partnern des Aldehyds der nucleophilere keine Bis-Verbindung ergibt, der schwächer acide Partner dagegen, der unter den Reaktionsbedingungen das symmetrische Produkt liefern darf, nach Addition des Aldehyds, Anlagerung eines Protons und anschließender Wasserabspaltung ein mesomeres Carbeniumion bilden kann. Diese Voraussetzungen werden beispielsweise vom ß-Naphthol und von substituierten Malonestern erfüllt.

Methylmalonsäure-dimethylester vermag auf Grund seines aciden H-Atoms Formaldehyd zur Methylol-Verbindung anzulagern:

(1)

Durch diese rückläufige Reaktion wird die Bildung eines mesomeren Carbeniumions aus ß-Naphthol und Formaldehyd benachteiligt:



(2)

Von den vorhandenen Reaktionsteilnehmern kann als einziger das 2-Hydroxy-menaphthyl-(1)-carbeniumkation weiterreagieren, das entweder ß-Naphthol zur Bis-Verbindung, oder Methylmalonsäure-dimethylester zum unsymmetrischen Produkt alkyliert.

Tropft man ß-Naphthol, das in wenig Eisessig gelöst wird, ganz langsam zu einem siedenden Gemisch von Methylmalonsäure-dimethylester und Formaldehyd in Eisessig, so sollte das nach Gleichung (2) entstehende Carbeniumion nur den Ester alkylieren, da dieser in weit größerer Konzentration als das ß-Naphthol vorliegt.

Das zu erwartende Reaktionsprodukt läßt sich im Zweistufen-Verfahren über die Naphthol-Mannich-Base gewinnen[46], ist in seinen Eigenschaften also bekannt; die direkte unsymmetrische Kondensation in Eisessig führt jedoch nur zu Methylen-bis-(ß-naphthol).

In ähnlicher Weise verlief die Kondensation mit Acetaminomalonsäure-dimethylester. Methantricarbonsäure-äthylester, der eine verhältnismäßig starke Säure darstellt, ergab nach der Aufarbeitung geringe Mengen Ausgangsstoff neben undefinierbaren Harzen.

Weitere Versuche mit Acetamino-acetylaceton, Benzyl-dibenzoylmethan und Dibenzoyläthan blieben ebenfalls erfolglos.

Bei der Darstellung des Ausgangsproduktes Dibenzoyläthan nach der von R.L. Abell[47] angegebenen Methode, bei der man Dibenzoylmethan zur Lösung von Natrium-äthylat zugibt und anschließend das entstehende Natrium-Salz mit Methyljodid methyliert, konnten nur Acetophenon und Benzoesäure-äthylester in fast quantitativer Ausbeute erhalten werden. Bei dem Versuch, die Säurespaltung zu unterdrücken, indem man zur Lösung von Dibenzoylmethan in Benzol Natrium-äthylat-Lösung langsam zutropft, um einen Überschuß an Alkali zu vermeiden, ließen sich auch nur die Endprodukte der Säurespaltung isolieren. Die Darstellung gelang schließlich in 70 proz. Ausbeute durch direkte Einwirkung von metallischem Natrium auf Dibenzoylmethan in absolutem Dioxan und anschließender Methylierung des im Dioxan teilweise löslichen Natrium-Salzes mit Methyljodid.

Nach demselben Verfahren wurde das in der Literatur noch nicht beschriebene Benzyl-dibenzoylmethan in 64 proz. Ausbeute aus Dibenzoylmethan und Benzylbromid hergestellt.

Die erfolglosen Versuche mit ß-Napnthol, Formaldehyd und H-aciden Substanzen, die auf direktem Weg keine Bis-Verbindungen ergeben, wurden nicht weiter ausgedehnt, da die zu erwartenden Produkte nach dem Zweistufen-Verfahren über die Naphthol-Mannich-Base in guten Ausbeuten zu erhalten sind[46]. Das Versagen der Direkt-Kondensation muß auf das Verhalten der CH-aciden Partner des ß-Naphtnols zurückgeführt werden, die unter den Reaktionsbedingungen nicht kondensationsfähig sind.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurde ß-Naphthol, das sich als CH-aktiver Partner bei unsymmetrischen Kondensationen besonders bewährt hatte, mit einigen Dicarbonylverbindungen umgesetzt, die leicht in Bis-Verbindungen übergehen können aber keine Folgereaktion erwarten lassen.

Malonsäure-dimethylester ergab bei der direkten Umsetzung mit ß-Naphthol und Formaldehyd in Eisessig nur Ausgangsprodukt und Methylen-bis-(ß-naphthol). Da ß-Naphthol bereits in der Kälte leicht mit dem Aldehyd reagiert, Malonester dagegen erst bei längerem Erhitzen auf ca. 120°, war dieser Reaktionsab-

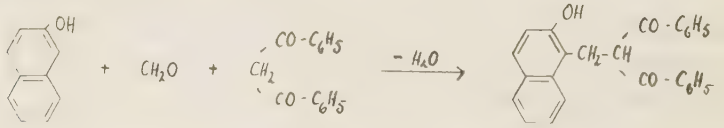
lauf zu befürchten. Um zu verhindern, daß die Methylol-Verbindung des ß-Naphthol, die sicher bevorzugt gebildet wird, mit überschüssigem ß-Naphthol sofort zur Methylen-bis-verbindung weiterreagiert, gab man in einem weiteren Ansatz ß-Naphthol ganz langsam zu einem heftig gerührtem Gemisch von Formaldehyd und Malonester in siedendem Eisessig. Die Aufarbeitung erbrachte jedoch dasselbe Ergebnis wie bei gleichzeitiger Einwirkung aller drei Reaktionspartner.

Verwendung von Desoxybenzoin an Stelle des Malonesters ergibt ebenfalls nur Methylen-bis-(ß-naphthol) und Ausgangsprodukte.

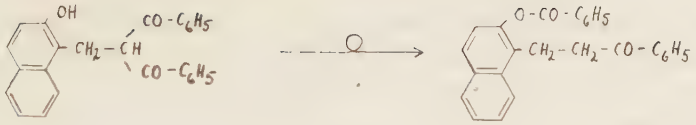
ω -Nitro-acetophenon führt nach kurzem Erwärmen des Reaktionsgemisches zu rotbraunen Schmieren. Infolge unübersichtlicher Nebenreaktionen sind weder Ausgangsstoffe noch Bis-Verbindungen zu fassen.

Wählt man dagegen Dibenzoylmethan, das für sich allein mit Formaldehyd unter den Reaktionsbedingungen in derselben Weise wie ß-Naphthol rasch die symmetrische Verbindung ergibt, so findet man bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches neben 22 % Methylen-bis-(dibenzoylmethan) und 40 % Methylen-bis-(ß-naphthol) etwa 3 % unsymmetrisches Kondensationsprodukt, das sich mit der von S.V. Liebermann und E.C. Wagner[48] aus α-Morpholinomethyl-ß-naphthol und Dibenzoylmethan dargestellten Verbindung identisch erweist.

Dieser kommt jedoch nicht die erwartete und von den amerikanischen Autoren angegebene Struktur des 1-(2'.2'-Dibenzoyl-äthyl)-naphthols-(2) zu;



nach den Untersuchungen von H. Hellmann und J.L.W. Pohlmann[49] muß während der Umsetzung eine Umlagerung des zunächst entstehenden 1-(2'.2'-Dibenzoyl-äthyl)-naphthols-(2) zu 1-(2'-Benzoyl-äthyl)-2-benzoyl-oxynaphthalin erfolgen:



Trotz aller Bemühungen ließ sich die Ausbeute an unsymmetrischer Verbindung nicht erhöhen. Wie die Versuche zeigten, ist es gleichgültig, ob die drei Reaktionspartner gleichzeitig in Eisessig zur Reaktion gebracht werden, oder ob die Komponenten in verschiedener Reihenfolge dem Reaktionsmedium zugesetzt werden. In allen Fällen liegt die Ausbeute in derselben Größenordnung. Dabei ist zu bemerken, daß die Gewinnung eines analysenreinen Produktes umständlich und zeitraubend ist, weil die Löslichkeitsverhältnisse der drei Reaktionskomponenten ungünstig liegen.

Andere Umsetzungen mit Benzoyl-acetanilid und Bis-(äthyl-sulfonyl)-methan blieben erfolglos. Die Reaktion zwischen Benzoyl-acetanilid, ß-Naphthol und Formaldehyd führte lediglich zu einem Gemisch der beiden symmetrischen Methylen-bis-verbindungen, während Bis-(äthyl-sulfonyl)-methan in 95 proz. Ausbeute unverändert aus dem Ansatz zurückgewonnen werden konnte.

5. Deutung der Versuchsergebnisse

Aus den beschriebenen Untersuchungen können einige Anhaltspunkte über die Eigenschaften derjenigen Stoffe gewonnen werden, die zur erfolgreichen Durchführung einer unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation im Einstufen-Verfahren unter saurer Katalyse geeignet sind.

Die Wahl des Lösungsmittels spielt eine entscheidende Rolle, da bei Variation des Reaktionsmediums sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden. Besonders bewährte sich Eisessig, der aus diesem Grund bei allen Umsetzungen als Lösungsmittel Verwendung fand.

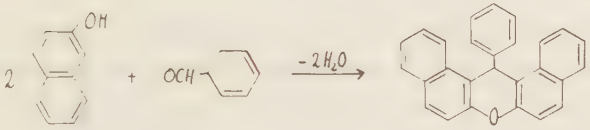
Für die Aldehydkomponente ergibt sich ein relativ breites Anwendungsgebiet, das letztlich nur durch die Stabilität des Aldehyds und durch sterische Verhältnisse begrenzt wird. Der Aldehyd muß unter den Reaktionsbedingungen - einstündiges Erhitzen in Eisessig - beständig sein und darf keine Nebenreaktionen eingehen.

Die Auswahl an CH-aciden Verbindungen ist dagegen beschränkt. Sämtliche erfolgreichen Umsetzungen benötigen CH-aktive Partner, die leicht zur Bildung der symmetrischen Bis-Verbindungen neigen. Versuche mit CH-aciden Substanzen, welche diese Eigenschaft nicht aufweisen, schlugen fehl. Daneben fällt ein weiteres gemeinsames Merkmal der sauren, unsymmetrischen Kondensation auf: mindestens ein Partner vermag nach Addition des Aldehydmoleküles, Anlagerung eines Protons und anschließender Dehydratisierung ein mesomeriestabilisiertes Carbeniumion zu bilden.

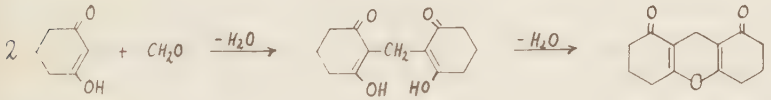
In welchem Maße das Auftreten von Folgereaktionen zum Zustandekommen der unsymmetrischen Verbindung beiträgt, ist nicht eindeutig zu entscheiden. In einigen Fällen werden die Reaktionsprodukte nach rein statistischen Gesichtspunkten gebildet.

Die besten Ausbeuten lassen sich jedoch zweifellos in den Beispielen erhalten, in denen Ringschlußprodukte anfallen. Diese Erscheinung berechtigt zu der Annahme, daß es sich um Gleichgewichtsreaktionen handelt, die je nach der Geschwindigkeit der einzelnen Reaktionsschritte während der Umsetzung beeinflußt werden, wie β-Naphthol und Dihydroresorcin deutlich erkennen lassen. Bei der Verwendung sehr reaktionsfähiger Aldehyde, wie Formaldehyd, Glyoxylsäure und Benzaldehyd-Derivaten mit elektronensaugenden Substituenten, überwiegt die Bildung der unsymmetrischen Ringschlußprodukte bei weitem; meistens werden gar keine weiteren Umsetzungsprodukte isoliert. Weniger reaktionsfähige Aldehyde führen dagegen zur vermehrten Bildung des symmetrischen Ringschlußproduktes. Dieses unterschiedliche Verhalten ist wahrscheinlich auf die verschiedene Dehydratisierungstendenz der einzelnen Verbindungen zurückzuführen. Beispielsweise sind die

Anhydride der Bis-Verbindungen des ß-Naphthols erst im geschlossenen Rohr durch Erhitzen in Eisessig auf 200° zu erhalten[45],



oder durch Erhitzen im offenen Kolben in einem Gemisch von Eisessig und rauchender Salzsäure. Die Neigung zur Anhydridbildung bei den Enolsäuren ist je nach Aldehyd verschieden. Die Formaldehyd-Verbindung der Dihydroresorcine geht erst beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid oder konz. Schwefelsäure in das entsprechende Xanthendion-Derivat über[4],



während die Bis-Verbindungen aromatischer Aldehyde in wäßriger Lösung bei Gegenwart von Mineralsäuren Gemische von Enol und Anhydrid bilden.

In reiner Form entstehen die Anhydride durch mehrstündiges Kochen der Ausgangskomponenten oder der Bis-Verbindungen in Eisessig. Die Reaktionszeiten werden von D. Vorländer[4] mit 8 - 10 Stunden angegeben, liegen aber nach eigenen Untersuchungen zum Teil erheblich tiefer.

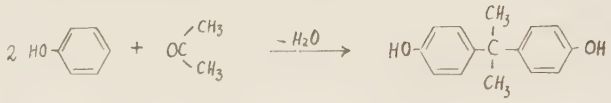
Neben diesen Folgereaktionen kommt bei unsymmetrischen Kondensationen in besonderen Fällen der Löslichkeit der entstehenden Substanzen eine entscheidende Bedeutung zu, da die Schwerlöslichkeit eines Reaktionsproduktes im Lösungsmittel eine Kondensation in dem beabsichtigten Sinne vereitelt oder begünstigt.

Nicht zu unterschätzen ist weiterhin die Stabilisierung offenkettiger Verbindungen durch Wasserstoff-Brückenbindungen, die wahrscheinlich in mehreren Fällen zur überwiegenden Ent-

stehung des unsymmetrischen Produktes beiträgt.

6. Kondensationsversuche mit Phenolen und Ketonen

Im Anschluß an die Reaktionen mit Aldehyden wurden Versuche mit Ketonen unternommen. Nach den mit Aldehyden gewonnenen Erfahrungen wurden für diese Umsetzungen als Partner für die Ketone Verbindungen ausgewählt, die auf einfachem Weg zu entsprechenden Bis-Verbindungen führen. Nach den Angaben in der Literatur sind Phenole für diese Reaktionen geeignet. So lassen sich die verschiedensten aliphatischen Ketone mit Phenol nach folgender Gleichung umsetzen:



Die Reaktion ist nicht auf das Phenol selbst beschränkt, sondern umfaßt alle möglichen Alkylphenole, Nitrophenole, Halogenphenole, Resorcine und Naphthole[2]. Die Literatur-Hinweise auf die Reaktionsbedingungen dieser Umsetzungen sind sehr verschieden. Zum Teil wird bei Raumtemperatur mit konzentrierter Salzsäure oder Schwefelsäure als Kondensationsmittel gearbeitet, zum Teil erhitzt man mit verdünnten Mineralsäuren auf 100°. In anderen Fällen werden außer Säuren Katalysatoren dem Reaktionsgemisch zugesetzt, welche die zwischen einer Stunde und drei Tagen liegenden Reaktionszeiten herabsetzen sollen.

E. Leibnitz und K. Naumann[2] haben 1957 in einer Zusammenfassung und Nacharbeitung der älteren Literatur die günstigsten Bedingungen für diese Reaktionen ausgewählt. Sie beschreiben ihre Versuchsergebnisse bei Einwirkung von Salzsäure auf ein Gemisch von Phenol und Keton folgendermaßen:

a) "Die Kondensation ist an eine längere Reaktionszeit gebunden und in ihrem Verlauf deutlich temperaturabhängig, indem sie nicht nur gemäß einer geänderten Reaktionsgeschwindigkeit die Menge des Kondensationsproduktes ändert, sondern bei höheren Temperaturen andere Produkte erhalten werden.

b) Die Kondensation verläuft über farbige Zwischenprodukte mit charakteristisch aromatischen Geruch, während die Enderzeugnisse sowohl farblos als auch geruchlos sind.

c) Bei Anwendung stöchiometrischer Mengenverhältnisse entsteht weniger und unreineres Diphenol.

d) Mit zunehmendem Molekulargewicht des Ketons nimmt die Menge der Zwischenprodukte zu und die des erzielbaren Dioxyaryl-dialkyl-methans ab."

Die Kondensationen mit Aldehyden und CH-aciden Stoffen lieferten dagegen die symmetrischen Bis-Verbindungen in übersichtlicher Reaktion bei sehr kurzen Reaktionszeiten. Ihre Isolierung bereitete keinerlei Schwierigkeiten. Aus den Angaben über die Einwirkung von Phenolen auf Ketone läßt sich daher von vornherein abschätzen, in welchem Maße sich die Umsetzung kompliziert, wenn zwei verschieden substituierte Phenole gleichzeitig mit einem Keton zur Reaktion gebracht werden. Darüberhinaus ist zu erwarten, daß die Trennung des Reaktionsgemisches erhebliche Schwierigkeiten bereitet, weil die symmetrischen Verbindungen zwar in reiner Form sehr gut kristallisieren, jedoch durch geringe Verunreinigungen diese Eigenschaften zum Teil stark einbüßen.

Um günstige Bedingungen für derartige unsymmetrische Kondensationen zu ermitteln, wurden zunächst einige Versuche zur Darstellung der Bis-Verbindungen durchgeführt, bei denen sich herausstellte, daß ein äquimolares Gemisch von Phenol und Aceton in mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Eisessig bei 10 stündigem Erwärmen auf 50 - 60° sehr günstige Ausbeuten an 4.4'-Dioxy-diphenyl-2.2-propan ergibt.

Die anschließend durchgeführten unsymmetrischen Kondensationen wurden unter denselben Bedingungen vorgenommen. Phenol, Aceton und o-Kresol erbrachten ein Reaktionsprodukt, das nach mehrmaligem Umkristallisieren immer noch einen Schmelzbereich von über 10° zeigte. Durch Destillation im Hochvakuum war keine Trennung zu erreichen. Das rein weiße Produkt stellt wahrscheinlich ein Gemisch der beiden Bis-Verbindungen dar, die infolge

ihrer geringen Unterschiede in Struktur und Molekulargewicht keine Trennung zulassen.

Im Hinblick auf eine Abtrennbarkeit der entstehenden Bis-Verbindungen von etwaigen unsymmetrischen Stoffen war es wünschenswert, möglichst verschiedenartige Phenole bei der Kondensation zu verwenden. Daher wurden unter anderem einige Versuche mit Phenol und 2.6-Di-tert.-butyl-phenol durchgeführt, nachdem neben Kresolen auch Nitrophenole und Anilin ohne Erfolg der Reaktion mit Phenol und Aceton unterworfen worden waren.

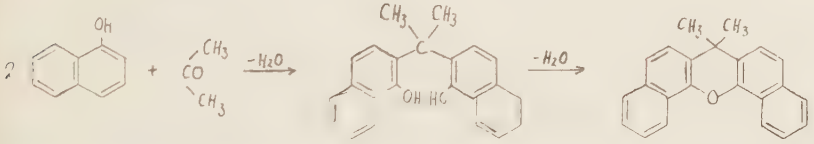
Die Umsetzung von äquimolaren Mengen Phenol, Aceton und 2.6-Di-tert.-butyl-phenol erfolgte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen: beim ersten Versuch erwärmte man die drei Komponenten ohne Lösungsmittel nach Einleiten von Chlorwasserstoffgas 10 Stunden auf 60°. Anschließend wurde das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch zur Entfernung von nicht umgesetzten Ausgangsstoffen und zur Entfernung des Chlorwasserstoffs mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat enthielt ca. 30 % 2.6-Di-tert.-butyl-phenol. Aus dem zurückbleibenden Öl konnte durch Destillation im Hochvakuum eine hellgelbe, dickflüssige Verbindung vom Siedepunkt 165 - 170° erhalten werden, die nach längerer Behandlung mit Petroläther Kristalle abschied. Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Material bewies eindeutig das Vorliegen der Bis-Verbindung des Phenols. Die Ausbeute an Dian betrug 62 % der theoretischen Menge.

Der Destillationsrückstand widerstand jeglichen Kristallisationsversuchen. Bei der Bromierung einer Probe desselben in kaltem Chloroform war die Aufnahme von Brom zu beobachten, definierte Verbindungen waren jedoch nicht zu fassen.

Ein weiterer Ansatz im zugeschmolzenen Rohr verhielt sich bei 100° in ähnlicher Weise.

Dieselben Versuche mit Cyclohexanon anstelle von Aceton verliefen vollkommen erfolglos. Aus den Reaktionsprodukten, die als braune Öle anfielen, konnten nur Ausgangsstoffe gewonnen werden. Es gelang nicht einmal, die Bis-Verbindung aus Phenol und Cyclohexanon sicher nachzuweisen.

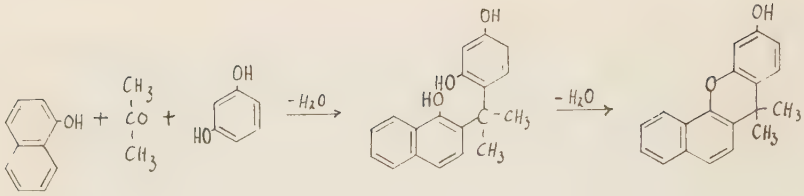
Im weiteren Verlauf der Untersuchungen kam α-Naphthol als Phenolkomponente zur Verwendung. Die Umsetzung zwischen α-Naphthol, Aceton und Phenol in Gegenwart von Salzsäure ergab nach Aufnahme des hellbraunen Reaktionsgemisches in Chloroform und mehrmaligem Waschen mit Wasser beim Verdampfen des Lösungsmittels ein zähes, braunes Öl, das bei Zugabe von Äthanol in glänzenden Blättchen kristallisierte. Durch Mischschmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat konnte die Verbindung als Anhydrid der Bis-Verbindung aus α-Naphthol und Aceton identifiziert werden.



Die Ausbeute an 1.2-7.8-Dibenzo-9.9-dimetnyl-xanthen betrug 55 %. Weitere Reaktionskomponenten ließen sich nicht isolieren.

In den voranstehenden Abschnitten über die unsymmetrischen Kondensationen zwischen Aldehyden und solchen CH-aciden Partnern, die durch ihre Konfiguration die Möglichkeit einer anschließenden Ringbildung durch Wasserabspaltung besitzen, war deutlich geworden, daß diese Ringbildungstendenz entscheidend zu einem Gelingen der angestrebten Reaktion beiträgt. Aus dem letzten Beispiel der Umsetzung zwischen α-Naphthol, Aceton und Phenol ließ sich entnehmen, daß auch Reaktionen mit Ketonen in dieser Weise verlaufen können. Allerdings war bei dieser Kondensation nur die symmetrische Bis-Verbindung entstanden, da für ein etwaiges unsymmetrisches Produkt keine derartige Folgereaktion zu erwarten war. Deshalb wurde bei einigen weiteren Umsetzungen Aceton bewußt mit Verbindungen zur Reaktion gebracht, die theoretisch eine Wasserabspaltung aus der gewünschten unsymmetrischen Verbindung erlauben.

α-Naphthol, Aceton und Resorcin, die nach dem angegebenen Formelschema in diesem Sinne reagieren können,



erfüllten jedoch die in sie gesetzten Erwartungen nicht. Als Reaktionsprodukt fiel ein dunkles Öl an, das nach Entfernung der Salzsäure durch Ausschütteln mit Wasser nur 1.2-7.8-Dibenzo-9.9-dimethyl-xanthen lieferte. Zur genaueren Bestimmung der mitentstandenen Verbindungen wurde eine chromatographische Trennung über eine Aluminiumoxyd-Säule versucht. Neben α-Naphthol gestattete sie keinerlei weitere Identifizierung der Reaktionsprodukte.

Ersetzt man in dieser Reaktion Aceton, das wegen seines niedrigen Siedepunktes eine Erhöhung der Reaktionstemperatur im offenen Gefäß nicht zuläßt, durch α.α'-Dichlor-aceton und führt die Umsetzung in siedendem Eisessig unter Einleiten von wenig Chlorwasserstoffgas durch, so tritt die beabsichtigte Kondensation ebenfalls nicht ein. Der Kolbeninhalt färbt sich tief dunkelrot und ergibt nach Zugabe von Eiswasser eine dunkle Schmiere, die zur Entfernung der überschüssigen Salzsäure und Essigsäure in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen wird. Die Ätherphase hinterläßt beim Verdampfen des Lösungsmittels einen teerähnlichen Stoff, welcher in organischen Solventien leicht löslich ist, aber keinerlei kristalline Substanzen abscheidet. Verdünnte Natronlauge löst das Reaktionsprodukt innerhalb kurzer Zeit und führt beim Ansäuern zu braunen, schlecht filtrierbaren Flocken. Die Verbindung schmilzt nicht, sondern beginnt bei 300° zu verkohlen.

Ebensowenig befriedigten Umsetzungen mit α-Naphthol, Aceton und Dihydroresorcinen. In allen Fällen erhielt man nur 1.2-7.8-Dibenzo-9.9-dimethyl-xanthen, während die cyclischen ß-Dicarbonylverbindungen unter den Reaktionsbedingungen zerfielen.

E. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit, C-C-C-Kondensationen auf dem Weg über säurekatalysierte Einstufen-Verfahren auszuführen, konnte mit verschiedenen CH-beweglichen Verbindungen erreicht werden.

Als CH-acide Stoffe kommen ß-Naphthol, 4-Hydroxy-cumarin, Antipyrin und Dihydroresorcin, bzw. dessen in 5-Stellung substituierten Derivate in Frage, die sich mit Formaldehyd nach sämtlichen auftretenden Kombinationsmöglichkeiten zu den entsprechenden unsymmetrischen Produkten vereinigen lassen.

Die Reaktion ist nicht auf den einfachsten Aldehyd beschränkt, sondern erlaubt die Ausdehnung auf weitere reaktionsfähige Aldehyde der aliphatischen und aromatischen Reihe, soweit sie unter den Versuchsbedingungen stabil sind.

Nach den gewonnenen Erfahrungen spielt das Lösungsmittel bei den unsymmetrischen Kondensationen im sauren Medium eine wesentliche Rolle. Eisessig hat sich ausgezeichnet bewährt.

Die verwendeten CH-aciden Substanzen zeigen zwei allen Stoffen gemeinsame Merkmale: sie führen sämtlich innerhalb kurzer Zeit für sich allein mit Aldehyden zu den entsprechenden Bis-Verbindungen und erlauben nach Addition der Aldehydmolekel, Anlagerung eines Protons und anschließender Wasserabspaltung die Ausbildung eines mesomeren Carbeniumions.

Wie weit diese Eigenschaft zu dem Gelingen einer unsymmetrischen Kondensation beiträgt, läßt sich nicht genau entscheiden, da auch Dibenzoylmethan, welches kein derartiges mesomeres Carbeniumion liefern kann, mit Formaldehyd und ß-Naphthol eine unsymmetrische Verbindung ergibt.

Wesentlicher scheint dagegen der Befund, daß durch Stabilisierung der gebildeten Produkte die Reaktion in bestimmte Bahnen gelenkt werden kann. An erster Stelle stehen hierbei Umsetzungen, die durch Folgereaktionen energieärmere Systeme entstehen lassen.

Das Auftreten von Wasserstoff-Brückenbindungen wirkt sich wahrscheinlich in ähnlicher Weise auf den Reaktionsverlauf aus.

Besondere Bedeutung kommt den Löslichkeitsverhältnissen zu, welche die Kondensation sowohl fördern als auch völlig verhindern können. Mit Sicherheit ist jede unsymmetrische Direkt-Kondensation mit 4-Hydroxy-cumarin, Pyridin-(4)-aldehyd und irgendeiner CH-aktiven Substanz in Eisessig als Lösungsmittel zum Scheitern verurteilt, da die Unlöslichkeit der Bis-Verbindung eine Reaktion in diesem Sinne ausschließt.

Auf Grund dieser Feststellungen läßt sich die direkte unsymmetrische Kondensation als Konkurrenzreaktion dreier Reaktionen auffassen, von denen diejenige bevorzugt abläuft, die eine Stabilisierungsmöglichkeit bietet.

Einige der mit Formaldehyd dargestellten Verbindungen sind im Zweistufen-Verfahren über die Mannich-Base ebenfalls erhältlich; das Direkt-Verfahren liefert jedoch meist höhere Ausbeuten und zeichnet sich durch seine Einfachheit aus. Da eine Übertragung der Reaktion auf höhere Aldehyde zu Verbindungen führt, die in so bequemer Weise auf keinem anderen Wege zugänglich sind, ergänzt und erweitert es in glücklicher Weise die bisher bekannten Zweistufen-Verfahren. Sein Anwendungsbereich ist anscheinend auf eine kleine Anzahl CH-acider Substanzen beschränkt.

Eine Übertragung des Verfahrens auf Phenol, Formaldehyd und substituierte Phenole gelang nicht. Ebenso mißlangen die Kondensationen mit Ketonen an Stelle der Aldehyde.

Zur Darstellung von Dibenzoyläthan und Benzyl-dibenzoylmethan wurden einfache Verfahren ausgearbeitet. Außerdem konnten einige symmetrische Bis-Verbindungen erhalten werden, die in der Literatur noch nicht beschrieben sind.

F. Beschreibung der Versuche

I. Kondensationsversuche von Indol mit Formaldehyd und H-aciden Verbindungen bei Gegenwart von Methylanilin

1. Formamino-malonsäure-dimethylester

Die Lösung von 2,92 g (0,025 Mol) Indol und 2,5 g (0,025 Mol) 30 proz. Formalin in 50 ccm Äthanol ließ man innerhalb 1 Stde. unter heftigem Rühren zur Lösung von 1,07 g (0,01 Mol) Methylanilin und 4,37 g (0,025 Mol) Formamino-malonsäure-dimethylester in 50 ccm Eisessig zutropfen. Nach 12 stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde vom rotbraun gefärbten Niederschlag abgesaugt.

a) Ausbeute: 1,33 g; Schmp. 250 - 270°. Keine Umkristallisation möglich. Es handelt sich um Indolharze. Das rote Filtrat versetzte man mit 300 ccm Wasser. Der erneut ausfallende rötliche Niederschlag wurde abgesaugt und gewaschen.

b) Ausbeute: 1,41 g; Schmp. 110 - 130°. Keine Umkristallisation möglich. (Ein Blindversuch, bei dem 0,025 Mol Indol mit 0,025 Mol Formalin und 0,01 Mol Methylanilin unter den gleichen Bedingungen umgesetzt wurden, ergab bei entsprechender Aufarbeitung das gleiche Produkt). Das Filtrat von b) wurde ausgeäthert; den in der wäßr. Phase gelösten Äther entfernte man bei Raumtemperatur i.Vak. und machte anschließend alkalisch. Das abgeschiedene gelbbraune Öl kristallisierte rasch.

c) Ausbeute: 0,68 g; Schmp. 118 - 125°. Umkristallisiert aus Methanol. Schmp. 125 - 127°. Der Misch-Schmp. mit N-Methyl-p-skatyl-anilin ergab keine Depression.

2. Acetamino-malonsäure-diäthylester

Die Reaktion erfolgte wie unter 1. Es wurden umgesetzt:

2,92 g Indol (0,025 Mol)
2,5 g 30 proz. Formalin (0,025 Mol) } in 50 ccm Äthanol

1,07 g Methylanilin (0,01 Mol)
5,42 g Acetamino-malonsäure-diäthylester (0,025 Mol) } in 50 ccm Eisessig

Die Aufarbeitung gemäß 1. ergab:

a) 0,9 g Schmp. 225 - 245° Indolharze } keine Umkristallisation möglich
b) 2,1 g Schmp. 80 - 130° Indolharze }
c) 0,91 g Schmp. 115 - 125° Nach Umkristallisation aus Methanol schmolz die Verbindung bei 126 - 129°.

3. Dibenzoylmethan

1,17 g (0,01 Mol) Indol und 1,0 g (0,01 Mol) 30 proz. Formalin, gelöst in 25 ccm Methanol, ließ man langsam zur Lösung von 0,53 g (0,005 Mol) Methylanilin und 2,24 g (0,01 Mol) Dibenzoylmethan in 40 ccm Eisessig tropfen. Das Gemisch versetzte man nach 48 stdg. Stehen mit 50 ccm Wasser. Ungeachtet des auftretenden Niederschlages schüttelte man mit Chloroform aus. Die Chloroformphase ergab nach Verdampfen des Lösungsmittels 2,1 g eines schwach rosa gefärbten Produktes vom Schmelzbereich 130 - 160°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol ließen sich 1,4 g (61 % d.Th.) Methylen-bis-(dibenzoylmethan) vom Schmp. 183 - 185° isolieren. Die wäßr. Phase ergab nach Zusatz von Natronlauge eine dunkel gefärbte Schmiere, aus der nur geringe Mengen N-Methyl-p-skatylanilin erhalten werden konnten.

Die unter 1., 2. und 3. angegebenen Reaktionen wurden in derselben Weise unter Variation des pH-Wertes von 1 - 6 mit methanolischer Salzsäure durchgeführt. In keinem Fall konnte ein unsymmetrisches Kondensationsprodukt außer N-Methyl-p-skatylanilin gefaßt werden.

4. Barbitursäure

Die Lösung von 1,17 g (0,01 Mol) Indol und 1,0 g (0,01 Mol) 30 proz. Formalin in 10 ccm Äthanol gab man langsam zu einem Gemisch von 1,28 g (0,01 Mol) Barbitursäure und 0,1 g (0,001 Mol) Methylanilin in 10 ccm 2n Salzsäure und 15 ccm Dimethylformamid. Die Reaktionslösung wurde 2 Stdn. gerührt und anschließend 24 Stdn. sich selbst überlassen. Man verdünnte sodann mit 60 ccm Wasser und schüttelte mit Chloroform aus. Beim Eindampfen der Chloroformphase hinterblieben 0,91 g rotgefärbte Produkte vom Schmp. 210 - 245°. Aus dem Verhalten gegenüber

den üblichen Lösungsmitteln mußte auf Indolharze geschlossen werden. Die salzsaure Phase wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht. Es bildete sich eine dunkle Schmiere, außerdem trat starker Geruch nach Ammoniak auf. Der Ansatz wurde verworfen.

5. 2-Acetamino-dihydroresorcin

1,17 g (0,01 Mol) Indol wurden zusammen mit 1,0 g (0,01 Mol) 30 proz. Formalin in 10 ccm Äthanol gelöst und unter Rühren zu dem Gemisch von 1,69 g (0,01 Mol) 2-Acetamino-dihydroresorcin und 0,1 g (0,001 Mol) Methylanilin in 20 ccm Äthanol gegeben. Das Reaktionsgemisch zeigte einen pH-Wert von 5. Man ließ 48 Stdn. stehen, verdünnte anschließend mit 70 ccm Wasser und extrahierte drei Mal mit je 10 ccm Chloroform. Nach Eindampfen der vereinigten Chloroformphasen hinterblieb ein braunes Öl, das nicht kristallisierte. Beim Eindampfen der wäßr. Phase i.Vak. konnten nur Schmieren, die ebenfalls keine definierten Produkte ergaben, gefaßt werden.

II. Kondensationsversuche von Antipyrin mit Formaldehyd und H-aciden Verbindungen bei Gegenwart von Methylanilin

6. Acetamino-malonsäure-diäthylester

Die Lösung von 4,7 g (0,025 Mol) Antipyrin und 2,5 g (0,025 Mol) 30 proz. Formalin in 25 ccm Äthanol ließ man innerhalb 1 Stde. unter heftigem Rühren zu einem auf 50° erwärmten Gemisch von 1,07 g (0,01 Mol) Methylanilin, 5,42 g (0,025 Mol) Acetamino-malonsäure-diäthylester und 5 ccm 2n Salzsäure in 25 ccm Alkohol zutropfen. Unter Beibehaltung der Reaktionstemperatur blieb die Lösung, die einen pH-Wert von 4,5 zeigte, 20 Stdn. sich selbst überlassen. Anschließend schüttelte man mit Chloroform aus. Die organische Phase hinterließ nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels 3,2 g (59 % d.Th.) einer hellbraunen, festen Substanz, die, aus Isopropanol umkristallisiert, bei 97° schmolz und mit Acetamino-malonsäure-diäthylester keine Schmelzpunktserniedrigung ergab.

Die salzsaure, wäßr. Phase führte nach Zusatz von überschüs-

sigem Ammoniak zu einem gelben Öl, das bei Behandlung mit Alkohol 1,21 g (25 % d.Th.) Methylen-bis-(antipyrin) vom Schmelzpunkt 177 - 179° lieferte. Weitere Produkte konnten nicht gefaßt werden.

7. Dibenzoylmethan

Die Reaktion erfolgte wie unter 6. angegeben. Es wurden umgesetzt:

1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin 1,0 g (0,01 Mol) 30 proz. Formalin	in 25 ccm Methanol
1,07 g (0,01 Mol) Methylanilin 5,60 g (0,025 Mol) Dibenzoylmethan	in 25 ccm Methanol + 2 ccm 2n Salzsäure

Aus dem heißen Reaktionsgemisch schieden sich 0,61 g (13,3 % d.Th.) Methylen-bis-(dibenzoylmethan) vom Schmelzpunkt 183 - 184° ab. Nach Filtration und Kühlung der Lösung erhielt man eine weitere Kristallfraktion vom Schmelzpunkt 79 - 80°, die sich als Dibenzoylmethan erwies. Ausbeute: 3,1 g (55,3 %). Die weitere Aufarbeitung ergab nur ein braunes Öl.

III. Kondensationen von Antipyrin, ß-Naphthol, 4-Hydroxycumarin, Dihydroresorcinen und Aldehyden

8. 2-(Antipyrylmethyl)-dihydroresorcin

1,12 g (0,01 Mol) Dihydroresorcin und 1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin werden in 25 ccm Eisessig gelöst; man setzt 0,3 g (0,01 Mol) Paraformaldehyd zu und kocht 1/2 Stde. unter Rückfluß. Die klare Lösung wird i.Vak. vom Lösungsmittel befreit und das zurückbleibende klebrige Öl anschließend mit 10 ccm Äthanol versetzt. Nach längerer Zeit bilden sich bei Kühlung 1,38 g (44,3 % d.Th.) eines Stoffes, der bei 142 - 148° schmilzt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol ist die Substanz analysenrein und schmilzt bei 150 - 151°. Die Misch-Schmelzpunkte mit Ausgangsmaterialien und mit den Bis-Verbindungen des Antipyrins und des Dihydroresorcins ergeben jeweils Schmelzpunktserniedrigungen.

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312,4)

CH-Einwaage: 4,431 mg; CO_2: 11,19 mg; H_2O: 2,56 mg
N-Einwaage: 4,380 mg; N_2: 0,348 ccm (25/749)

Ber.: C 69,21 H 6,45 N 8,97
Gef.: C 68,92 H 6,46 N 8,97

Aus der äthanolischen Mutterlauge sind keine weiteren kristallinen Substanzen zu erhalten. Wird die Lösung i.Vak. eingedampft, so hinterbleibt nur eine braune, klebrige Schmiere, die jeglichen Kristallisationsversuchen widersteht.

Wird bei der Umsetzung an Stelle des Paraformaldehyds 30 proz. Formalinlösung verwendet, so verläuft die Reaktion gleich. Die Ausbeute an unsymmetrischer Verbindung sinkt jedoch auf 21 %.

9. 2-(Antipyrylmethyl)-5.5-dimethyl-dihydroresorcin

Die Reaktion erfolgt wie unter 8. angegeben. Es werden umgesetzt:

3,76 g (0,02 Mol) Antipyrin
0,6 g (0,02 Mol) Paraformaldehyd } in 30 ccm Eisessig
2,8 g (0,02 Mol) Dimedon

Bei der Aufarbeitung scheiden sich aus der äthanol. Lösung zunächst 0,99 g (34 % d.Th.) Methylen-bis-(dimedon) vom Schmp. 188 - 190° aus. Die Mutterlauge wird sodann 10 Tage bei -20° belassen, wobei 2,80 g (41 % d.Th.) unsymmetrisches Produkt vom Schmp. 144 - 146° anfallen. Zweimalige Umkristallisation aus Toluol/Petroläther ergibt einen Schmp. von 146 - 148°.

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340,4)

CH-Einwaage: 4,172 mg; CO_2: 10,79 mg; H_2O: 2,63 mg
N-Einwaage: 5,212 mg; N_2: 0,380 ccm (24/755)

Ber.: C 70,56 H 7,11 N 8,23
Gef.: C 70,58 H 7,05 N 8,33

10. 2-(Antipyrylmethyl)-5-methyl-dihydroresorcin

Die Reaktion wird analog Versuch 8. durchgeführt.

Es werden umgesetzt:

1,26 g (0,01 Mol) 5-Methyl-dihydroresorcin
1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin
0,3 g (0,01 Mol) Paraformaldehyd
} in 25 ccm Eisessig

Die Aufarbeitung erfolgt wie unter 8. beschrieben. Das unsymmetrische Kondensationsprodukt kann jedoch erst nach Zugabe eines Kristalles von 2-(Antipyrylmethyl)-dihydroresorcin nach 8-tägigem Stehen bei -20° kristallin erhalten werden. Es ergeben sich 1,40 g (43 % d.Th.) der gewünschten Substanz vom Schmp. 123 - 124°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther, bei dem jeweils Impfkristalle zugegeben werden müssen, erhöht sich der Schmp. auf 125 - 126,5°.

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326,4)

CH-Einwaage: 4,263 mg; CO_2: 10,89 mg; H_2O: 2,57 mg
N-Einwaage: 4,820 mg; N_2: 0,363 ccm (25/755)

Ber.: C 69,92 H 6,79 N 8,58
Gef.: C 69,71 H 6,75 N 8,57

11. 2-(Antipyrylmethyl)-5-phenyl-dihydroresorcin

Die Reaktion wird wie unter 8. angegeben durchgeführt. Zur Umsetzung kommen:

1,88 g (0,01 Mol) 5-Phenyl-dihydroresorcin
1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin
0,3 g (0,01 Mol) Paraformaldehyd
} in 40 ccm Eisessig

Nach erfolgter Reaktion wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Es hinterbleibt ein gelbes, klebriges Öl, das nach Aufnahme in warmem Methanol beim Kühlen 0,57 g (29,4 % d.Th.) Methylen-bis-(phenyl-dihydroresorcin) vom Schmp. 212 - 213° ergibt. Aus dem eingeengten Filtrat scheiden sich nach 5 Tagen bei -20° 1,96 g (50,5 % d.Th.) des erwarteten unsymmetrischen Produktes ab. Schmp. 153 - 154° (Toluol/Petroläther).

$C_{24}H_{24}N_2O_3$ (388,5)

CH-Einwaage: 4,390 mg; CO_2: 11,95 mg; H_2O: 2,41 mg
N-Einwaage: 5,450 mg; N_2: 0,344 ccm (24/755)

Ber.: C 74,20 H 6,23 N 7,21
Gef.: C 74,29 H 6,14 N 7,21

12. 2-(5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl)-antipyryl-essigsäure

1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin, 1,40 g (0,01 Mol) Dimedon und 0,92 g (0,01 Mol) Glyoxylsäure-hydrat werden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend verdampft man das Lösungsmittel i.Vak. und versetzt das zurückbleibende Öl mit 20 ccm Äthanol. Das Gemisch wird kurze Zeit zum Sieden erhitzt und dann gekühlt. Es scheiden sich weiße Kristalle vom Schmp. 233 - 235° ab. Umkristallisation aus Toluol erhöht den Schmelzpunkt auf 236,5 - 238°. Der Mischschmelzpunkt mit 3.3.6.6-Tetramethyl-9-carboxy-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen, das aus Dimedon und Glyoxylsäure unter denselben Bedingungen hergestellt werden kann, ergibt keine Depression. Ausbeute an symmetrischem Ringschlußprodukt: 0,36 g (22,6 % d.Th.).

Das Filtrat erhitzt man zum Sieden und gibt langsam die fünffache Menge Wasser zu. Um den Alkohol weitgehend zu entfernen, hält man die Lösung einige Zeit am Kochen. Beim Abkühlen kristallisieren 2,19 g (57 % d.Th.) 2-(5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl)-antipyryl-essigsäure aus. Schmp. 164,5 - 165,5°. Die Verbindung läßt sich aus viel Wasser umkristallisieren.

$C_{21}H_{24}N_2O_5$ (384,4)

CH-Einwaage: 4,714 mg; CO_2: 11,33 mg; H_2O: 2,75 mg
N-Einwaage: 6,054 mg; N_2: 0,382 ccm (24/750)
O-Einwaage: 3,502 mg; Titriert: 5,51 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 65,61 H 6,29 N 7,29 O 20,81
Gef.: C 65,59 H 6,53 N 7,15 O 20,97

13. Phenyl-2-dihydroresorcyl-antipyryl-methan

3,76 g (0,02 Mol) Antipyrin, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,12 g (0,02 Mol) frisch dest. Benzaldehyd werden in 30 ccm Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen 1,49 g (50,6 % d.Th.) 9-Phenyl-1.2.3.4.5.6.7.8-

oktahydro-1.8-dioxo-xanthen vom Schmp. 255 - 256° aus. Misch-Schmp. mit authent. Material: 254 - 256°.

Das Filtrat wird i.Vak. vom Lösungsmittel befreit und das zurückbleibende Öl mit 40 ccm Methanol versetzt. Spontane Kristallisation. Ausbeute: 3,62 g (46,6 % d.Th.), Schmp. 258 - 259°. Die Substanz läßt sich aus viel Toluol oder aus Eisessig umkristallisieren.

$C_{24}H_{24}N_2O_3$ (388,5)

CH-Einwaage: 4,324 mg; CO_2: 11,72 mg; H_2O: 2,40 mg
N-Einwaage: 4,552 mg; N_2: 0,297 ccm (26/751)

Ber.: C 74,20 H 6,23 N 7,21
Gef.: C 73,97 H 6,21 N 7,36

14. 4-Nitrophenyl-2'-dihydroresorcyl-antipyryl-methan

3,76 g (0,02 Mol) Antipyrin, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 3,02 g (0,02 Mol) p-Nitrobenzaldehyd löst man in 30 ccm Eisessig und erhitzt 1 Stde. zum Sieden. Die Lösung färbt sich hierbei immer dunkler. Zu dem warmen Reaktionsgemisch gibt man 40 ccm Äthanol und läßt erkalten. Nach einiger Zeit sind 1,52 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 246 - 248° ausgefallen, die sich als Anhydrid der Bis-Verbindung des Dihydroresorcins erweisen. Wird das Lösungsmittelgemisch i.Vak. entfernt und der ölige Rückstand in 30 ccm Äthanol aufgenommen, können erneut 0,51 g dieser Verbindung isoliert werden. Gesamtausbeute an symmetrischer Verbindung: 2,03 g (60 % d.Th.).

Man verdampft das Lösungsmittel erneut und gibt 10 ccm Methanol zu, wobei nach kurzer Zeit die Abscheidung von 2,86 g (33 % d.Th.) 4-Nitrophenyl-2'-dihydroresorcyl-antipyryl-methan erfolgt. Schmp. 201 - 202° (aus Methanol).

$C_{24}H_{23}N_3O_5$ (433,5)

CH-Einwaage: 4,408 mg; CO_2: 10,74 mg; H_2O: 2,17 mg
N-Einwaage: 5,103 mg; N_2: 0,455 ccm (31/746)

Ber.: C 66,50 H 5,35 N 9,70
Gef.: C 66,49 H 5,51 N 9,82

15. Kondensationsversuch von Antipyrin mit p-Methoxybenzaldehyd und Dihydroresorcin

3,76 g (0,02 Mol) Antipyrin, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,72 g (0,02 Mol) Anisaldehyd wurden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen des Reaktionsgemisches ergaben sich keine Kristalle. Die Zugabe von 30 ccm Äthanol führte ebenfalls zu keinem Niederschlag. Nach Entfernung des Lösungsmittelgemisches i.Vak. und Aufnahme des Rückstandes in 50 ccm Isopropanol fielen 3,2 g eines Produktes aus, das zwischen 165 - 185° schmolz. Beim Digerieren mit Dioxan erhielt man zwei Kristallfraktionen, von denen die schwerer lösliche durch mehrfaches Umkristallisieren aus Alkohol und Toluol schließlich zu einer Substanz vom Schmp. 193 - 198° führte, deren Misch-Schmp. mit 9-(4'-Methoxy-phenyl)-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxoxanthen bei 194 - 197° lag. Die in Dioxan leichter lösliche Kristallfraktion zeigte einen Schmelzbereich von 150 - 180° und ließ keine weitere Trennung zu.

16. Kondensationsversuch von Antipyrin mit Pyridin-(4)-aldehyd und Dihydroresorcin bzw. Dimedon

Ein 0,02 molarer Ansatz von Antipyrin, frisch dest. Pyridin-(4)-aldehyd und Dihydroresorcin führte in derselben Weise wie unter 15. beschrieben, zu einem Stoffgemisch, dessen anfänglicher Schmelzbereich von 226 - 232° durch Umkristallisationen aus Isopropanol, Toluol und Methanol immer größer wurde. Es gelang schließlich, eine Kristallfraktion soweit zu reinigen, daß das Vorhandensein des Anhydrids der symmetrischen Verbindung aus Dihydroresorcin und Pyridin-(4)-aldehyd durch Misch-Schmp. eindeutig bewiesen werden konnte.

Dieselbe Reaktion mit Dimedon an Stelle des Dihydroresorcins ergab ein hellrotes Öl, das nicht kristallisierte.

17. 2-[4'-Hydroxy-cumarylmethyl-(3')]-dihydroresorcin

3,24 g (0,02 Mol) 4-Hydroxy-cumarin und 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin werden in 50 ccm Eisessig gelöst. Nach voll-

ständiger Lösung gibt man 0,6 g (0,02 Mol) Paraformaldehyd hinzu und erhitzt das Gemisch 1 Stde. zum Sieden. Nach ca. 15 Min. ist die Lösung völlig klar geworden. Das Reaktionsgemisch läßt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen und saugt dann vom entstandenen Niederschlag ab.
Ausbeute: 1,43 g (21,3 % d.Th.) Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin) vom Schmp. 282 - 284°. Das Filtrat wird i.Vak. zur Trockene eingedampft und das zurückbleibende Öl anschließend mit 30 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt. Man saugt von den sehr geringen Mengen des im Alkohol unlöslichen Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarins) ab und läßt erkalten. Farbloses Kristallpulver vom Schmp. 142 - 145°. Ausbeute: 2,45 g (43 % d.Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol läßt sich die Substanz schließlich bei einiger Vorsicht in langen Nadeln vom Schmp. 147 - 149° isolieren.

$C_{16}H_{14}O_5$ (286,3)

CH-Einwaage: 4,272 mg; CO_2: 10,51 mg; H_2O: 1,88 mg
O-Einwaage: 3,678 mg; Titriert: 7,69 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 67,12 H 4,93 O 27,95
Gef.: C 67,14 H 4,92 O 27,87

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 244 - 245°

$C_{22}H_{18}N_4O_8$ (448,4)

CH-Einwaage: 4,162 mg; CO_2: 8,65 mg; H_2O: 1,36 mg
N-Einwaage: 3,808 mg; N_2: 0,414 ccm (27/737)

Ber.: C 56,65 H 3,89 N 12,01
Gef.: C 56,72 H 3,66 N 11,99

18. 2-[4'-Hydroxy-cumarylmethyl-(3')]-5-methyl-dihydroresorcin

Die Reaktion und die Aufarbeitung erfolgt in gleicher Weise wie bei Versuch 17.

Es werden umgesetzt:
2,52 g (0,02 Mol) 5-Methyl-dihydroresorcin
3,24 g (0,02 Mol) 4-Hydroxy-cumarin
0,6 g (0,02 Mol) Paraformaldehyd
} in 60 ccm Eisessig

Die Aufarbeitung ergibt:

1,7 g (25,3 % d.Th.) Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin)
2,66 g (44,3 % d.Th.) Unsymmetrisches Produkt vom Schmp. 146 - 149°

Mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol erhöht den Schmp. schließlich auf 154 - 155°. Mit einiger Mühe kann auch hier das stets als feines Kristallpulver anfallende Produkt in Form seidenglänzender Nadeln erhalten werden.

$C_{17}H_{16}O_5$ (300,3)

CH-Einwaage: 4,141 mg; CO_2: 10,34 mg; H_2O: 1,98 mg
O-Einwaage: 3,736 mg; Titriert: 7,35 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 67,99 H 5,37 O 26,64
Gef.: C 68,14 H 5,35 O 26,21

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 228 - 229°.

19. 2-[4'-Hydroxy-cumarylmethyl-(3')]-5.5-dimethyl-dihydroresorcin

Reaktion und Aufarbeitung analog Versuch 17. Es werden umgesetzt:

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin
1,4 g (0,01 Mol) Dimedon
0,3 g (0,01 Mol) Paraformaldehyd
} in 50 ccm Eisessig

Die Aufarbeitung ergibt:

0,63 g (19,1 % d.Th.) Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin)
1,7 g (54 % d.Th.) Unsymmetrisches Produkt vom Schmp. 168 - 174°

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus hochsiedendem Petroläther schmilzt die Substanz bei 178 - 180°.

$C_{18}H_{18}O_5$ (314,3)

CH-Einwaage: 4,225 mg; CO_2: 10,60 mg; H_2O: 2,20 mg
O-Einwaage: 3,472 mg; Titriert: 6,63 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 68,78 H 5,77 O 25,45
Gef.: C 68,47 H 5,83 O 25,45

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 250 - 252°.

20. 2-[4'-Hydroxy-cumarylmethyl-(3')]-5-phenyl-dihydroresorcin

Die Umsetzung erfolgt wie unter 17. beschrieben. Es werden umgesetzt:

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin
1,88 g (0,01 Mol) 5-Phenyl-dihydroresorcin } in 50 ccm Eisessig
0,3 g (0,01 Mol) Paraformaldehyd

Nach 12 stdg. Stehen haben sich 0,83 g (25 % d.Th.) Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin) vom Schmp. 283 - 284° aus dem Reaktionsgemisch abgeschieden. Das Filtrat versetzt man mit 50 ccm Äthanol, wobei erneut Kristalle ausfallen, die bei 189 - 192° schmelzen. Zweimaliges Umkristallisieren aus viel Äthanol erhöht den Schmp. der unsymmetrischen Verbindung auf 192 - 193°.
Ausbeute: 1,61 g (44,5 % d.Th.).

$C_{22}H_{18}O_5$ (362,4)

CH-Einwaage: 4,208 mg; CO_2: 11,27 mg; H_2O: 1,96 mg
O-Einwaage: 4,193 mg; Titriert: 7,07 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 72,92 H 5,01 O 22,08
Gef.: C 73,09 H 5,21 O 22,48

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 232 - 233°.

21. 3-(Antipyrylmethyl)-4-hydroxy-cumarin

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin werden zusammen mit 1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin in 30 ccm Eisessig gelöst. Zur klaren Lösung gibt man 0,3 g (0,01 Mol) Paraformaldehyd und erhitzt 1/2 Stde. zum Sieden. Anschließend läßt man bei Raumtemperatur erkalten und filtriert von den ausgeschiedenen Kristallen ab, die durch Schmp. 280 - 283° als Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin) identifiziert werden. Ausbeute: 0,30 g (17,8 % d.Th.).
Das Filtrat wird i.Vak. eingedampft. Den öligen Rückstand nimmt man in 15 ccm Methanol auf und erhitzt kurz zum Sieden. Beim Abkühlen scheiden sich langsam Kristalle aus, die in kochendem

Methanol nicht mehr gelöst werden können. Ausbeute: 2,62 g (72,4 % d.Th.), Schmp. 175 - 176° (sintert ab 173°). Nach einmaligem Umkristallisieren aus viel Äthanol schmilzt die analysenreine Substanz bei 175 - 176°.

$C_{21}H_{18}N_2O_4$ (362,4)

CH-Einwaage: 4,222 mg; CO_2: 10,80 mg; H_2O: 1,83 mg
N-Einwaage: 6,382 mg; N_2: 0,434 ccm (27/758)

Ber.: C 69,60 H 5,01 N 7,73
Gef.: C 69,81 H 4,85 N 7,72

22. Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-essigsäure

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin, 1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin und 0,92 g (0,01 Mol) Glyoxylsäure-hydrat werden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Bereits nach einigen Min. beginnen sich Kristalle aus der siedenden Lösung abzuscheiden. Man läßt erkalten, fügt zur vollständigen Fällung der unsymmetrischen Verbindung 20 ccm Äthanol zu und saugt ab. Ausbeute: 2,29 g (56,4 % d.Th.). Schmp. 249,5 - 250° (aus Cyclohexanon).

$C_{22}H_{18}N_2O_6$ (406,4)

CH-Einwaage: 4,138 mg; CO_2: 9,86 mg; H_2O: 1,71 mg
N-Einwaage: 4,505 mg; N_2: 0,272 ccm (29/760)
O-Einwaage: 3,425 mg; Titriert: 6,02 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 65,02 H 4,46 N 6,89 O 23,62
Gef.: C 65,03 H 4,62 N 6,82 O 23,43

23. Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-phenyl-methan

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin, 1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin und 1,06 g (0,01 Mol) frisch dest. Benzaldehyd werden in 40 ccm Eisessig gelöst und 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Anschließend verdampft man das Lösungsmittel i.Vak. und nimmt das zurückbleibende hellbraune Öl in 20 ccm Äthanol auf. Die Lösung wird unter fortwährendem Reiben mit einem Glasstab solange erhitzt, bis sich Kristalle abzuscheiden beginnen. Ausbeute: 3,83 g (87,5 % d.Th.). Schmp. 228 - 229° (aus Äthanol oder Toluol).

$C_{27}H_{22}N_2O_4$ (438,5)

CH-Einwaage: 4,404 mg; CO_2: 11,85 mg; H_2O: 1,98 mg
N-Einwaage: 5,414 mg; N_2: 0,311 ccm (25/753)

Ber.: C 73,96 H 5,06 N 6,39
Gef.: C 73,43 H 5,03 N 6,52

24. Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-4'-nitrophenyl-methan

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin, 1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin und 1,51 g (0,01 Mol) p-Nitrobenzaldehyd werden wie unter 23. angegeben, umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 4,16 g (86 % d.Th.) unsymmetrisches Produkt vom Schmp. 201,5 - 203° (aus Isopropanol).

$C_{27}H_{21}N_3O_6$ (483,5)

CH-Einwaage: 4,299 mg; CO_2: 10,60 mg; H_2O: 1,49 mg
N-Einwaage: 4,736 mg; N_2: 0,366 ccm (30/749)

Ber.: C 67,07 H 4,38 N 8,70
Gef.: C 67,29 H 3,88 N 8,57

25. Antipyryl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-4'-methoxyphenyl-methan

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin, 1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin und 1,36 g (0,01 Mol) Anisaldehyd werden analog Versuch 23. umgesetzt und aufgearbeitet. Die Ausbeute an unsymmetrischem Produkt beträgt 3,76 g (80,4 % d.Th.). Schmp. 219 - 220° (aus Toluol).

$C_{28}H_{24}N_2O_5$ (468,5)

CH-Einwaage: 4,432 mg; CO_2: 11,65 mg; H_2O: 2,09 mg
N-Einwaage: 5,193 mg; N_2: 0,283 ccm (26/749)

Ber.: C 71,78 H 5,16 N 5,98
Gef.: C 71,73 H 5,28 N 6,13

26. Kondensationsversuch von Antipyrin mit 4-Hydroxy-cumarin und Pyridin-(4)-aldehyd

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin, 1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin und 1,07 g (0,01 Mol) Pyridin-(4)-aldehyd werden in

30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach einigen Min. beginnt die Abscheidung von Kristallen aus der siedenden Lösung. Man erhält 1,52 g (74 % d.Th.) Di-(4-hydroxy-cumaryl)-γ-picolin vom Schmp. 264°. Der Misch-Schmp. mit authent. Material zeigt keine Erniedrigung. Die Aufarbeitung der Mutterlauge ergibt keine weiteren definierten Substanzen.

27. Anhydro-Verbindung des Phenyl-3-(4-hydroxy-cumaryl)-2'-dihydroresorcyl-methans

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin, 1,12 g (0,01 Mol) Dihydroresorcin und 1,06 g (0,01 Mol) frisch dest. Benzaldehyd werden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Zur warmen Lösung gibt man 10 ccm Isopropanol und läßt erkalten. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute: 2,39 g (69,5 % d.Th.). Schmp. 268 - 269°.

$C_{22}H_{16}O_4$ (344,4)

CH-Einwaage: 4,356 mg; CO_2: 12,21 mg; H_2O: 1,80 mg
O-Einwaage: 3,766 mg; Titriert: 5,32 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 76,73 H 4,68 O 18,59
Gef.: C 76,49 H 4,62 O 18,83

28. Anhydro-Verbindung des 4-Nitrophenyl-3'-(4'-hydroxy-cumaryl)-2"-dihydroresorcyl-methans

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin, 1,12 g (0,01 Mol) Dihydroresorcin und 1,51 g (0,01 Mol) p-Nitrobenzaldehyd erhitzt man 1 Stde. in 30 ccm Eisessig. Anschließend kühlt man auf etwa 30° ab und läßt das Reaktionsgemisch einige Stdn. bei dieser Temperatur stehen. Dabei kristallisieren 2,44 g (62,6 % d.Th.) des unsymmetrischen Anhydrides aus. Schmp. nach Umkristallisation aus Eisessig 262 - 263°.

$C_{22}H_{15}NO_6$ (389,4)

CH-Einwaage: 4,217 mg; CO_2: 10,50 mg; H_2O: 1,50 mg
N-Einwaage: 4,415 mg; N_2: 0,149 ccm (26/763)
O-Einwaage: 3,608 mg; Titriert: 6,73 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 67,86 H 3,88 N 3,60 O 24,66
Gef.: C 67,95 H 3,98 N 3,87 O 24,86

Das Filtrat ergibt nach Zusatz von Äthanol eine weitere Kristallfraktion, die sich durch Misch-Schmp. mit authent. Material als p-Nitro-benzyliden-bis-(4-hydroxy-cumarin) erweist. Ausbeute: 0,72 g (31,5 % d.Th.), Schmp. 230 - 235°.

29. Kondensationsversuch von 4-Hydroxy-cumarin mit Dihydroresorcin und p-Methoxybenzaldehyd

Ein 0,01 molares Gemisch von 4-Hydroxy-cumarin, Dihydroresorcin und Anisaldehyd wurde wie unter 28. angegeben, umgesetzt. Beim Abkühlen des Reaktionsgemisches trat kein Niederschlag auf. Nach Zugabe von 20 ccm Äthanol schieden sich 1,8 g eines Gemisches ab, das zwischen 185 und 205° schmolz. Die Trennung mit kochendem Isopropanol führte nach Filtration und Kühlung der Lösung zu zwei Kristallfraktionen.

Fraktion 1 (Unlöslich in kochendem Isopropanol)
Ausbeute: 0,81 g, Schmp. 190 - 210°. Die Versuche zur Reinigung des Gemisches durch Umkristallisation aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln scheiterten.

Fraktion 2 (Löslich in kochendem Isopropanol)
Ausbeute: 0,79 g, Schmp. 192 - 199°. Das farblose Kristallpulver erlaubte ebenfalls keine Trennung in seine Komponenten.

Das Filtrat der Reaktionslösung wurde i.Vak. eingedampft, und das zurückbleibende gelbliche Öl in 20 ccm Äthanol aufgenommen. Die beim Kühlen der Lösung ausfallenden Kristalle schmolzen zwischen 170 und 180°. Eine Trennung des Gemisches war weder durch Behandlung mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln noch durch Behandlung mit 2n Natronlauge möglich.

30. Kondensationsversuch von 4-Hydroxy-cumarin mit Dihydroresorcin und Pyridin-(4)-aldehyd

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin, 1,12 g (0,01 Mol) Dihydroresorcin und 1,07 g (0,01 Mol) Pyridin-(4)-aldehyd wurden 1 Stde. in 30 ccm Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Bereits

nach einigen Min. begann die Abscheidung von Di-(4-hydroxy-cumaryl)-γ-picolin aus der siedenden Lösung. Ausbeute: 1,14 g (55 % d.Th.), Schmp. 264°.

Aus dem Filtrat des Reaktionsgemisches ließen sich keine weiteren einheitlichen Stoffe isolieren.

31. Lacton der 3-(4-Hydroxy-cumaryl)-1'-(2'-hydroxy-naphthyl)-essigsäure

1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol, 1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin und 0,92 g (0,01 Mol) Glyoxylsäure-hydrat (oder 2,0 g ca. 50 proz. Glyoxylsäure-äthylester) werden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Das Lacton beginnt bereits aus der heißen Lösung auszukristallisieren. Man läßt das Reaktionsgemisch erkalten und saugt ab. Ausbeute: 2,25 g (66 % d.Th.), Schmp. 292° (Zers.). Die Substanz kann aus viel Eisessig umkristallisiert werden.

$C_{21}H_{12}O_5$ (344,3)

CH-Einwaage: 4,178 mg; CO_2: 11,24 mg; H_2O: 1,40 mg
O-Einwaage: 3,569 mg; Titriert: 6,19 ccm n/5 Thiosulfat

Ber.: C 73,25 H 3,51 O 23,23
Gef.: C 73,42 H 3,75 O 23,12

32. 3-(4-Hydroxy-cumaryl)-1'-(2'-hydroxy-naphthyl)-essigsäure

Man versetzt 1 g (0,003 Mol) des unter 31. dargestellten Lactons mit 20 ccm 2n Natronlauge und läßt bis zur vollständigen Lösung, die nach mehrmaligem Umschütteln in kurzer Zeit erfolgt, stehen. Die gelbe Lösung wird filtriert und mit einem Überschuß an 2n Salzsäure versetzt. Sofort fällt ein voluminöser Niederschlag aus, der nach dem Abfiltrieren auf Zusatz von wenig Äther kristallin wird. Ausbeute: 0,8 g (74 % d.Th.). Umkristallisiert aus Tetrahydrofuran/Petroläther, Schmp. 260° (Zers.).

$C_{21}H_{14}O_6$ (362,3)

CH-Einwaage: 4,220 mg; CO_2: 10,74 mg; H_2O: 1,58 mg
O-Einwaage: 3,598 mg; Titriert: 7,08 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 69,61 H 3,89 O 26,50
Gef.: C 69,45 H 4,19 O 26,23

33. Lacton der Antipyryl-1-(2-hydroxy-naphthyl)-essigsäure

Ein Gemisch von 1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol, 1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin und 0,92 g (0,01 Mol) Glyoxylsäure-hydrat löst man in 20 ccm Eisessig und erhitzt 1 Stde. zum Sieden. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und das zurückbleibende Öl in 15 ccm Methanol aufgenommen. Beim Kühlen auf -15° scheiden sich 1,96 g (53 % d.Th.) des Lactons vom Schmp. 233° (Zers.) ab. Die Verbindung kann aus Äthanol umkristallisiert werden.

$C_{23}H_{18}N_2O_3$ (370,4)

CH-Einwaage: 4,146 mg; CO_2: 11,28 mg; H_2O: 1,87 mg
N-Einwaage: 5,530 mg; N_2: 0,361 ccm (27/759)
O-Einwaage: 3,482 mg; Titriert: 3,50 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 74,58 H 4,90 N 7,56 O 12,96
Gef.: C 74,25 H 5,05 N 7,42 O 13,40

34. 7.8-Benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

Man löst 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol in 25 ccm Eisessig, gibt 0,6 g (0,02 Mol) Paraformaldehyd zu und erhitzt das Gemisch 1/2 Stde. zum Sieden. Das Lösungsmittel wird sodann auf dem Wasserbad i.Vak. verdampft und der zurückbleibende Kristallbrei in Chloroform oder Methylenchlorid aufgenommen. Zur Entfernung von Nebenprodukten schüttelt man mit 2n Natronlauge aus. Nach Trocknung der organischen Phase mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel erneut verdampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 4,51 g (90,2 % d.Th.); Schmp. 156 - 157°.

Der Misch-Schmp. mit einem nach dem Zweistufen-Verfahren über die Naphthol-Mannich-Base dargestellten Produkt zeigte kei-

ne Erniedrigung; ebenso ergab ein Vergleich der IR-Spektren beider Proben vollständige Übereinstimmung.

35. 3-Methyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

Die Umsetzung und die Aufarbeitung erfolgt wie unter 34. angegeben. Zur Reaktion kommen:

1,26 g (0,01 Mol) 5-Methyl-dihydroresorcin
0,3 g (0,01 Mol) Paraformaldehyd
1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol
} in 25 ccm Eisessig

Die Aufarbeitung ergibt 1,9 g (72 % d.Th.) der gewünschten Verbindung vom Schmp. 188 - 191°. Nach Umkristallisation aus Äthanol erhält man seidenglänzende Nadeln vom Schmp. 190,5 - 191,5°.

$C_{18}H_{16}O_2$ (264,3)

CH-Einwaage: 4,489 mg; CO_2: 13,42 mg; H_2O: 2,43 mg
C-Einwaage: 3,834 mg; Titriert: 3,44 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 81,79 H 6,10 O 12,11
Gef.: C 81,58 H 6,06 O 11,96
2.4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 260 - 261° (Zers.)

36. 3.3-Dimethyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

Die Umsetzung und Aufarbeitung erfolgt unter denselben Bedingungen wie bei Versuch 34.
Es werden umgesetzt:

1,40 g (0,01 Mol) Dimedon
0,3 g (0,01 Mol) Paraformaldehyd
1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol
} in 25 ccm Eisessig

Die Aufarbeitung führt zu 2,01 g (72,4 % d.Th.) schwach rosa gefärbter Blättchen vom Schmp. 155,5 - 156,5°.

Der Misch-Schmp. mit authent. Material ergab keine Depression. Ebenso zeigte das IR-Spektrum der Vergleichssubstanz völlige Übereinstimmung mit dem erhaltenen Produkt.

37. 3-Phenyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 0,6 g (0,02 Mol) Paraform-

aldehyd und 3,76 g (0,02 Mol) 5-Phenyl-dihydroresorcin werden in der bekannten Weise in Eisessig umgesetzt. In das heiße Reaktionsgemisch gibt man 50 ccm Äthanol und läßt langsam erkalten. Es scheiden sich 3,85 g (59 % d.Th.) Substanz in Form langer Nadeln aus. Schmp. 196 - 198°, nach Umkristallisation aus Toluol 201 - 202°.

$C_{23}H_{18}O_2$ (326,4)

CH-Einwaage: 4,340 mg; CO_2: 13,42 mg; H_2O: 2,09 mg
O-Einwaage: 3,806 mg; Titriert: 2,77 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 84,64 H 5,56 O 9,80
Gef.: C 84,39 H 5,39 O 9,70

2.4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 258 - 259° (Zers.)

38. 9-Carbäthoxy-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 1,7 g (0,02 Mol) 60 proz. Glyoxylsäure-äthylester erhitzt man 1 Stde. in 25 ccm Eisessig. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel i.Vak. verdampft und das zurückbleibende hellbraune Öl in 10 ccm Methanol aufgenommen. Beim Kühlen scheiden sich 2,57 g (40 % d.Th.) des Xanthen-Derivates vom Schmp. 155 - 156° ab. Umkristallisation aus Äthanol erhöht den Schmp. auf 157 - 158°.

$C_{20}H_{18}O_4$ (322,3)

CH-Einwaage: 4,195 mg; CO_2: 11,44 mg; H_2O: 2,13 mg
O-Einwaage: 3,542 mg; Titriert: 5,30 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 74,52 H 5,63 O 19,85
Gef.: C 74,42 H 5,68 O 19,95

39. Kondensationsversuche von ß-Naphthol mit Dihydroresorcin und aliphatischen Aldehyden

a) Paraldehyd

Ein 0,02 molares Gemisch von ß-Naphthol, Dihydroresorcin und Paraldehyd in 30 ccm Eisessig wurde 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch hinterließ nach Entfernung des Lösungsmittels ein helles Öl, das nicht kristallisierte. Ein

Destillationsversuch i.Vak. ergab nur Ausgangsprodukte.

b) Acetaldehyd

Derselbe Ansatz mit reinem, dest. Acetaldehyd an Stelle des Paraldehydes führte beim Erhitzen im zugeschmolzenen Rohr auf 110° zu einem dunklen Öl, das keinerlei Isolierung definierter Verbindungen zuließ. Eine Destillation des Reaktionsproduktes war nicht möglich.

c) Acetaldehyd-diäthylacetal

Ein 0,02 molares Gemisch von ß-Naphthol, Dihydroresorcin und Acetaldehyd-diäthylacetal erhitzte man 2 Stdn. in 30 ccm Eisessig, dem 1 Tropfen konz. Salzsäure zugesetzt war. Das Reaktionsgemisch entwickelte deutlich wahrnehmbare Mengen Acetaldehyd und lieferte nach Entfernung des Lösungsmittels ein braunes Öl, das zur Beseitigung der restlichen Säure in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen wurde. Kristallisationsversuche mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln blieben erfolglos. Die Destillation im Ölpumpen-Vakuum ergab nach Sublimation von geringen Mengen ß-Naphthol ein dickflüssiges Öl, das bei 165 - 172° überdestillierte und das zu einem hellgelben Harz erstarrte. Es gelang nicht, die Verbindung in Kristalle zu überführen.

d) Isobutyraldehyd, n-Butyraldehyd, n-Nonylaldehyd, Phenyl-acetaldehyd, Chloral

Die angegebenen Aldehyde wurden wie unter c) erläutert, mit ß-Naphthol und Dihydroresorcin umgesetzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels hinterblieb jeweils ein dunkles Öl, das bei Behandlung mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln in keinem Fall zu Kristallen führte. Die Destillation i.Vak. lieferte stets neben wenig ß-Naphthol geringe Mengen des eingesetzten Aldehyds. Die Destillationsrückstände färbten sich bei höherem Erhitzen tief dunkel und erstarrten beim Abkühlen glasig.

e) Monochlor-acetaldehyd-diäthylacetal

Ein 0,02 molares Gemisch von ß-Naphthol, Dihydroresorcin und Monochlor-acetaldehyd-diäthylacetal erhitzte man unter Zusatz von 1 Tropfen konz. Schwefelsäure 1 Stde. zum Sieden. Das Re-

aktionsgemisch entwickelte größere Mengen Chlorwasserstoffgas und färbte sich langsam dunkel. Nach Abkühlen der Lösung wurde der Eisessig i.Vak. verdampft, und das zurückbleibende Öl zur Entfernung der Schwefelsäure in Äther aufgenommen und mit Sodalösung ausgeschüttelt. Die Ätherphase hinterließ beim Eindampfen ein dunkles Öl, das jeglichen Kristallisationsversuchen widerstand. Die sodaalkalische Phase wurde angesäuert und schied 0,06 g eines Stoffes vom Schmp. 135 - 138° ab. Auf eine Identifizierung der Verbindung wurde verzichtet.

40. a) 9-Butyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 1,72 g (0,02 Mol) n-Valeraldehyd werden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Anschliessend verdampft man das Lösungsmittel i.Vak. und nimmt das zurückbleibende Öl in 25 ccm Methanol auf. Nach 12 stdg. Stehen im Eisschrank haben sich 1,05 g (38 % d.Th.) 9-Butyl-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen vom Schmp. 152 - 153° abgeschieden. Misch-Schmp. mit einem nach b) dargestellten Produkt: 152 - 153°.

Das Filtrat wird mit 15 ccm Wasser versetzt. Das sich abscheidende Öl erstarrt nach längerem Stehen bei 0°. Ausbeute an unsymmetrischem Ringschlußprodukt: 1,74 g (28 % d.Th.), Schmp. 102 - 105°. Umkristallisation aus Methanol erhöht den Schmp. auf 106 - 106,5°.

$C_{21}H_{22}O_2$ (306,4)

CH-Einwaage: 4,365 mg; CO_2: 13,15 mg; H_2O: 2,83 mg
O-Einwaage: 4,067 mg; Titriert: 3,29 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.:	C	82,32	H	7,24	O 10,44
Gef.:	C	82,21	H	7,25	O 10,78

b) 9-Butyl-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen

2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 0,86 g (0,01 Mol) n-Valeraldehyd werden 1 Stde. in Eisessig erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. nimmt man den Rückstand in 25 ccm Methanol auf. Beim Kühlen scheiden sich 1,64 g (60 % d.Th.

der Vergleichssubstanz für a) ab. Schmp. 153°.

$C_{17}H_{22}O_3$ (274,4)

CH-Einwaage: 4,507 mg; CO_2: 12,25 mg; H_2O: 3,28 mg
O-Einwaage: 3,518 mg; Titriert: 4,69 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 74,42 H 8,08 O 17,50
Gef.: C 74,17 H 8,14 O 17,77

41. 9-(4'-Nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol, 1,12 g (0,01 Mol) Dihydroresorcin und 1,51 g (0,01 Mol) p-Nitrobenzaldehyd werden in 25 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend läßt man 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und saugt die ausgeschiedenen Kristalle ab. Ausbeute: 2,66 g, Schmp. 234 - 235° (aus Benzol). Aus der Mutterlauge können durch Zugabe von 25 ccm Methanol weitere 0,54 g erhalten werden. Gesamtausbeute: 3,2 g (86,3 % d.Th.).

$C_{23}H_{17}NO_4$ (371,4)

CH-Einwaage: 4,191 mg; CO_2: 11,39 mg; H_2O: 1,78 mg
N-Einwaage: 9,422 mg; N_2: 0,314 ccm (28/752)

Ber.: C 74,38 H 4,61 N 3,77
Gef.: C 74,17 H 4,75 N 3,74

42. 3-Methyl-9-(4'-nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,52 g (0,02 Mol) 5-Methyldihydroresorcin und 3,02 g (0,02 Mol) p-Nitrobenzaldehyd werden 1 Stde. in 30 ccm Eisessig gekocht. Zur heißen Lösung gibt man 40 ccm Methanol und läßt erkalten. Nach kurzer Zeit haben sich 5,14 g (67 % d.Th.) Substanz abgeschieden. Schmp. 226 - 228° (aus Eisessig).

$C_{24}H_{19}NO_4$ (385,4)

CH-Einwaage: 4,095 mg; CO_2: 11,19 mg; H_2O: 1,82 mg
N-Einwaage: 7,668 mg; N_2: 0,260 ccm (28/750)

Ber.: C 74,79 H 4,97 N 3,63
Gef.: C 74,57 H 4,97 N 3,79

43. 3.3-Dimethyl-9-(4'-nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

Reaktion und Aufarbeitung erfolgen wie unter 42. angegeben. Ein 0,02 molarer Ansatz führt nach Aufarbeitung der Mutterlauge zu 6,48 g (81,2 % d.Th.) des unsymmetrischen Produktes. Schmp. 174,5 - 175° (aus Isopropanol)

$C_{25}H_{21}NO_4$ (399,4)

CH-Einwaage: 4,272 mg; CO_2: 11,74 mg; H_2O: 1,92 mg
N-Einwaage: 4,460 mg; N_2: 0,150 ccm (27/755)

Ber.: C 75,17 H 5,30 N 3,51
Gef.: C 75,00 H 5,03 N 3,80

44. 3-Phenyl-9-(4'-nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

Reaktion und Aufarbeitung erfolgen wie unter 42. angegeben. Ein 0,01 molarer Ansatz ergibt 3,27 g (73,2 % d.Th.) des unsymmetrischen Ringschlußproduktes vom Schmp. 238 - 239,5°. Die Verbindung kann aus Toluol oder Eisessig umkristallisiert werden.

$C_{29}H_{21}NO_4$ (447,5)

CH-Einwaage: 4,343 mg; CO_2: 12,38 mg; H_2O: 1,85 mg
N-Einwaage: 6,429 mg; N_2: 0,186 ccm (28/750)

Ber.: C 77,84 H 4,73 N 3,13
Gef.: C 77,79 H 4,77 N 3,24

45. 9-(3'-Nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 3,02 g (0,02 Mol) m-Nitrobenzaldehyd werden wie unter 42. angegeben, umgesetzt und aufgearbeitet. Die abgeschiedenen Kristalle schmelzen nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig bei 234,5 - 235,5°. Ausbeute: 6,05 g (81,5 % d.Th.).

$C_{23}H_{17}NO_4$ (371,4)

CH-Einwaage: 4,290 mg; CO_2: 11,65 mg; H_2O: 1,76 mg
N-Einwaage: 4,370 mg; N_2: 0,149 ccm (25/757)

Ber.: C 74,38 H 4,61 N 3,77
Gef.: C 74,11 H 4,59 N 3,89

46. 9-(2'-Nitro-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

Ein 0,02 molares Gemisch von ß-Naphthol, Dihydroresorcin und o-Nitrobenzaldehyd wird unter den üblichen Bedingungen umgesetzt. Nach kurzer Zeit färbt sich die Lösung unter Entwicklung von nitrosen Gasen dunkelrot. Beim Abkühlen des Reaktionsgemisches kristallisieren 2,72 g (36,8 % d.Th.) rotbraune Nadeln aus. Schmp. 240 - 244°. Umkristallisationen aus Toluol und Eisessig unter Zusatz von Aktiv-Kohle erhöhen den Schmp. schließlich auf 252-253° ohne die Färbung der Kristalle wesentlich aufzuhellen.

47. 9-(4'-Chlor-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,81 g (0,02 Mol) p-Chlorbenzaldehyd werden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Zu der noch warmen Lösung gibt man 40 ccm Methanol und läßt erkalten. Nach 12 stdg. Stehen haben sich 5,08 g (70,5 % d.Th.) des unsymmetrischen Produktes abgeschieden. Schmp. 206 - 208° (aus Eisessig).

$C_{23}H_{17}ClO_2$ (360,8)

CH-Einwaage: 4,324 mg; CO_2: 12,12 mg; H_2O: 1,86 mg
Cl-Einwaage: 26,67 mg; Titriert: 3,69 ccm n/50 $AgNO_3$

Ber.: C 76,55 H 4,75 Cl 9,83
Gef.: C 76,49 H 4,81 Cl 9,81

48. 9-(3'-Chlor-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,81 g (0,02 Mol) m-Chlorbenzaldehyd erhitzt man 1 Stde. in 30 ccm Eisessig zum Sieden. Nach 12 stdg. Stehen bei Raumtemperatur saugt man die ausgeschiedenen Kristalle ab. Ausbeute: 5,34 g (74 % d.Th.), Schmp. 208 - 209,5° (aus Aceton).

$C_{23}H_{17}ClO_2$ (360,8)

CH-Einwaage: 4,249 mg; CO_2: 11,87 mg; H_2O: 1,81 mg
Cl-Einwaage: 26,20 mg; Titriert: 3,68 ccm n/50 $AgNO_3$

Ber.: C 76,55 H 4,75 Cl 9,83
Gef.: C 76,24 H 4,77 Cl 9,96

49. 9-(2'-Chlor-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,81 g (0,02 Mol) o-Chlorbenzaldehyd werden in der unter 48. angegebenen Art umgesetzt und aufgearbeitet. Aus der Mutterlauge lassen sich durch Zugabe von Methanol erneut Kristalle abscheiden. Gesamtausbeute: 5,43 g (75,3 % d.Th.), Schmp. 244 - 246° (aus Eisessig).

$C_{23}H_{17}ClO_2$ (360,8)

CH-Einwaage: 4,224 mg; CO_2: 11,82 mg; H_2O: 1,77 mg
Cl-Einwaage: 24,40 mg; Titriert: 3,34 ccm n/50 $AgNO_3$

Ber.: C 76,55 H 4,75 Cl 9,83
Gef.: C 76,37 H 4,69 Cl 9,71

50. 9-(3'-Carbomethoxy-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen (I) und 9-(3'-Carbomethoxy-phenyl)-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen (II)

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 3,28 g (0,02 Mol) Isophthalaldehydsäure-methylester werden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rück-

fluß erhitzt. Zur warmen Lösung gibt man 40 ccm Methanol und läßt 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dabei scheiden sich 4,42 g (57,5 % d.Th.) (I) ab, die nach Umkristallisation aus Isopropanol bei 186 - 188° schmelzen.

$C_{25}H_{20}O_4$ (384,4)

CH-Einwaage: 4,432 mg; CO_2: 12,72 mg; H_2O: 2,05 mg
O-Einwaage: 3,371 mg; Titriert: 4,22 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 78,11 H 5,24 O 16,65
Gef.: C 78,32 H 5,18 O 16,69

Das Filtrat wird i.Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand ergibt nach Aufnahme in 20 ccm Äthanol 1,08 g (30 % d.Th.) (II) vom Schmp. 192 - 193° (aus Isopropanol).

$C_{21}H_{20}O_5$ (352,4)

CH-Einwaage: 4,295 mg; CO_2: 11,25 mg; H_2O: 2,25 mg
O-Einwaage: 4,107 mg; Titriert: 7,00 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 71,58 H 5,72 O 22,70
Gef.: C 71,48 H 5,86 O 22,72

51. 9-(2'-Methyl-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,40 g (0,02 Mol) o-Tolylaldehyd werden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Zur heißen Lösung gibt man 30 ccm Methanol und läßt über Nacht stehen. Die abgeschiedenen Kristalle lassen sich aus Toluol umkristallisieren. Schmp. 231 - 232°, Ausbeute: 3,83 g (56,5 % d.Th.).

$C_{24}H_{20}O_2$ (340,4)

CH-Einwaage: 4,722 mg; CO_2: 14,64 mg; H_2O: 2,47 mg
O-Einwaage: 3,322 mg; Titriert: 2,38 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 84,68 H 5,92 O 9,40
Gef.: C 84,61 H 5,85 O 9,55

52. 9-(4'-Methoxy-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen (I) und 9-(4'-Methoxy-phenyl)-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen (II)

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,72 g (0,02 Mol) Anisaldehyd werden in der bekannten Weise umgesetzt. Zu der heißen Reaktionslösung gibt man 25 ccm Methanol und läßt im Eisschrank erkalten. Nach einiger Zeit sind 1,56 g (22 % d.Th.) (I) ausgefallen. Schmp. 180 - 182° (aus Äthanol).

$C_{24}H_{20}O_3$ (356,4)

CH-Einwaage: 4,291 mg; CO_2: 12,67 mg; H_2O: 2,23 mg
O-Einwaage: 3,375 mg; Titriert: 3,34 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 80,88 H 5,66 O 13,47
Gef.: C 80,58 H 5,82 O 13,19

Das Filtrat wird erneut mit 50 ccm Äthanol versetzt. Nach 12 stdg. Stehen haben sich 1,80 g (55,5 % d.Th.) (II) abgeschieden. Schmp. 200 - 201° (aus Toluol oder Äthanol).

$C_{20}H_{20}O_4$ (324,4)

CH-Einwaage: 4,375 mg; CO_2: 11,88 mg; H_2O: 2,42 mg
O-Einwaage: 3,690 mg; Titriert: 5,52 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 74,05 H 6,22 O 19,73
Gef.: C 74,10 H 6,19 O 19,94

53. 9-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-phenyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen (III) und 9-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-phenyl)-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen (IV)

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 3,04 g (0,02 Mol) Vanillin werden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. nimmt man den öligen Rückstand in Chloroform auf und schüttelt mit 2n Natronlauge aus. Die organische Phase liefert beim Eindampfen des Lösungsmittels 1,42 g (19 % d.Th.) (III) vom Schmp. 193 - 194°. Die Verbindung fällt beim Umkristallisieren aus Äthanol in feinen Nadeln an.

$C_{24}H_{20}O_4$ (372,4)

CH-Einwaage: 4,402 mg; CO_2: 12,48 mg; H_2O: 2,17 mg
O-Einwaage: 3,244 mg; Titriert: 4,24 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 77,40 H 5,41 O 17,19
Gef.: C 77,37 H 5,52 O 17,42

Aus der alkalischen Phase lassen sich durch Ansäuern 2,17 g (64 % d.Th.) (IV) gewinnen. Schmp. 231 - 232° (aus Äthanol).

$C_{20}H_{20}O_5$ (340,4)

CH-Einwaage: 4,450 mg; CO_2: 11,43 mg; H_2O: 2,44 mg
O-Einwaage: 3,553 mg; Titriert: 6,26 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 70,57 H 5,92 O 23,50
Gef.: C 70,10 H 6,14 O 23,49

54. 3.3-Dimethyl-9-phenyl-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,80 g (0,02 Mol) Dimedon und 2,12 g (0,02 Mol) frisch dest. Benzaldehyd werden in 40 ccm Eisessig 1 Stde. gekocht. Das Lösungsmittel entfernt man anschließend i.Vak. und versetzt den Rückstand mit 30 ccm Isopropanol. Beim Stehen im Eisschrank kristallisieren 2,97 g des Reaktionsproduktes aus. Eine weitere Fraktion läßt sich durch Einengen der Mutterlauge gewinnen. Ausbeute: 3,36 g (47,5 % d.Th.), Schmp. 149,5 - 150,5° (aus Isopropanol).

$C_{25}H_{22}O_2$ (354,4)

CH-Einwaage: 4,253 mg; CO_2: 13,14 mg; H_2O: 2,41 mg
O-Einwaage: 3,493 mg; Titriert: 2,46 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.: C 84,71 H 6,26 O 9,03
Gef.: C 84,31 H 6,34 O 9,39

55. 9-(4'-Pyridino)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen (V) und 9-(4'-Pyridino)-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-1.8-dioxo-xanthen (VI)

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,14 g (0,02 Mol) frisch dest. Pyridin-(4)-aldehyd

werden in 30 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Zu der noch heißen Lösung gibt man anschließend soviel Wasser, bis eine entstehende Trübung gerade noch verschwindet. Innerhalb von 12 Stdn. haben sich 4,11 g (63 % d.Th.) (V) vom Schmp. 234 - 236° abgeschieden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Toluol schmilzt die Substanz bei 236 - 237°.

$C_{22}H_{17}NO_2$ (327,4)

CH-Einwaage: 4,215 mg; CO_2: 12,47 mg; H_2O: 2,00 mg
N-Einwaage: 6,190 mg; N_2: 0,243 ccm (25/751)

Ber.: C 80,71 H 5,23 N 4,28
Gef.: C 80,74 H 5,31 N 4,44

Aus dem Filtrat lassen sich nach Ausschütteln mit Methylenchlorid und anschließender Neutralisation der wäßr. Phase mit Ammoniak 0,21 g (VI) gewinnen. Weitere 0,35 g (VI) erhält man durch Behandlung der organischen Phase mit 2n Salzsäure und nachfolgender Neutralisation der sauren Schicht. Gesamtausbeute an (VI): 0,56 g (19 % d.Th.), Schmp. 272 - 273° (aus Dioxan)

$C_{18}H_{17}NO_3$ (295,3)

CH-Einwaage: 4,256 mg; CO_2: 11,37 mg; H_2O: 2,22 mg
N-Einwaage: 4,900 mg; N_2: 0,217 ccm (25/751)

Ber.: C 73,20 H 5,80 N 4,74
Gef.: C 72,91 H 5,84 N 5,01

56. 9-(3'-Indolyl)-7.8-benzo-1.2.3.4-tetrahydro-1-oxo-xanthen

Ein 0,02 molares Gemisch von ß-Naphthol, Dihydroresorcin und Indolyl-(3)-aldehyd werden in der bekannten Weise umgesetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. bilden sich auf Zusatz von Methanol nach 2 Wochen 0,89 g (13,7 % d.Th.) braune Kristalle vom Schmp. 190 - 191°. Der Misch-Schmp. mit Indol-(3)-aldehyd zeigt starke Erniedrigung. Es gelingt nicht, die Substanz analysenrein zu erhalten.

57. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit Formaldehyd und 2-Methyl-dihydroresorcin

Das Gemisch von 1,26 g (0,01 Mol) 2-Methyl-dihydroresorcin, 1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol und 0,3 g (0,01 Mol) Paraformaldehyd in 30 ccm Eisessig wurde 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. und Aufnahme des Rückstandes in Chloroform wurde mit 1n Natronlauge ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der organischen Phase hinterblieben Schmieren, aus denen kein einheitliches Produkt isoliert werden konnte. Die Aufarbeitung der alkalischen Lösung ergab 1,14 g (76 % d.Th.) Methylen-bis-(ß-naphthol) vom Schmp. 194 - 197°. Nach Umkristallisation aus Toluol schmolz die Verbindung bei 201 - 202°. Der Misch-Schmp. mit authent. Material zeigte keine Depression.

58. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit Formaldehyd und 2-Acetamino-dihydroresorcin

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol wurden zusammen mit 3,38 g (0,02 Mol) 2-Acetamino-dihydroresorcin und 0,6 g (0,02 Mol) Paraformaldehyd in 30 ccm Eisessig 1 Stde. erhitzt. Das Lösungsmittel wurde sodann i.Vak. entfernt und der ölige Rückstand in wenig Chloroform aufgenommen. Beim Kühlen schieden sich 1,08 g (36 % d.Th.) Methylen-bis-(ß-naphthol) vom Schmp. 200 - 201° ab. Das Filtrat wurde mit 2n Natronlauge ausgeschüttelt. Die alkalische Phase ergab nach dem Ansäuern 2,37 g eines Stoffgemisches, das von 120 - 200° schmolz und aus dem kein einheitliches Produkt isoliert werden konnte.

59. 3-[2'-Hydroxy-menaphthyl-(1')]-4-hydroxy-cumarin

1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin und 1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol werden in 50 ccm warmem Eisessig gelöst. Anschliessend gibt man 0,3 g (0,01 Mol) Paraformaldehyd hinzu und erhitzt zum Sieden. Nach kurzer Zeit ist der in Eisessig unlösliche Paraformaldehyd verschwunden, und es beginnt sich ein feinkristallines Pulver abzuscheiden. Man erhitzt noch 1 Stde. unter Rückfluß und filtriert dann die noch warme Reaktions-

mischung. Ausbeute: 2,69 g (84,6 % d.Th.), Schmp. 240 - 241° (schwaches Sintern ab 237°). Die in den üblichen Lösungsmitteln unlösliche Substanz wird zur Reinigung mit Eisessig ausgekocht. Schmp. 241 - 241,5°.

$C_{20}H_{14}O_4$ (318,3)

CH-Einwaage: 4,160 mg; CO_2: 11,47 mg; H_2O: 1,69 mg
O-Einwaage: 3,051 mg; Titriert: 4,62 ccm n/50 Thiosulfat.

Ber.: C 75,46 H 4,43 O 20,11
Gef.: C 75,24 H 4,55 O 20,19

60. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit 4-Hydroxy-cumarin und Pyridin-(4)-aldehyd

Ein 0,01 molares Gemisch von ß-Naphthol, 4-Hydroxy-cumarin und Pyridin-(4)-aldehyd wird in Eisessig erhitzt. Nach kurzer Zeit scheiden sich aus der siedenden Lösung 1,67 g (81 % d.Th.) Di-(4-hydroxy-cumaryl)-γ-picolin vom Schmp. 262° aus. Der Misch-Schmp. mit authent. Material ergibt keine Erniedrigung.

61. 4-Nitrophenyl-3'-(4'-hydroxy-cumaryl)-1"-(2"-hydroxy-naphthyl)-methan

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 3,24 g (0,02 Mol) 4-Hydroxy-cumarin und 3,02 g (0,02 Mol) p-Nitrobenzaldehyd werden in 60 ccm Eisessig gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Innerhalb von 24 Stunden haben sich 5,82 g (66,3 % d.Th.) der unsymmetrischen Verbindung vom Schmp. 199 - 203° abgeschieden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Toluol und Chloroform/Petroläther schmilzt die Substanz bei 206 - 206,5°.

$C_{26}H_{17}NO_6$ (439,4)

CH-Einwaage: 4,080 mg; CO_2: 10,60 mg; H_2O: 1,47 mg
N-Einwaage: 3,953 mg; N_2: 0,112 ccm (26/753)

Ber.: C 71,07 H 3,90 N 3,19
Gef.: C 70,90 H 4,03 N 3,20

62. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit 4-Hydroxy-cumarin und p-Methoxybenzaldehyd

1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol, 1,62 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin und 1,36 g (0,01 Mol) Anisaldehyd werden in 40 ccm Eisessig 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Zur heißen Lösung gibt man 40 ccm Isopropanol und läßt erkalten. Nach kurzer Zeit haben sich 1,26 g 4-Methoxy-benzyliden-bis-(4-hydroxy-cumarin) abgeschieden. Schmp. 239 - 241°. Das Filtrat des Reaktionsgemisches wird i.Vak. eingedampft und anschließend mit 20 ccm Isopropanol versetzt. Dabei fallen erneut 0,54 g der symmetrischen Bis-Verbindung aus. Gesamtausbeute: 1,80 g (81,5 % d.Th.).

63. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit 4-Hydroxy-cumarin und Benzaldehyd

Ein 0,01 molares Gemisch von ß-Naphthol, 4-Hydroxy-cumarin und Benzaldehyd wurde wie unter 62. umgesetzt. Beim Abkühlen der Lösung kristallisierten 0,9 g eines Stoffgemisches vom Schmp. 211 - 233° aus. Auskochen mit Eisessig führte zu 0,56 g Substanz, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Dioxan ab 225° sinterte und zwischen 237 - 239° schmolz. Der Misch-Schmp. mit Benzyliden-bis-(4-hydroxy-cumarin) zeigte starke Erniedrigung.

Das Filtrat der Reaktionslösung schied auf Zusatz von 30 ccm Isopropanol erneut 1,01 g Kristalle vom Schmp. 201 - 209° ab. Trotz mehrmaligen Umkristallisierens aus Toluol und Aceton konnte keine Trennung des Stoffgemisches erreicht werden.

64. 1-(Antipyrylmethyl)-naphthol-(2)

Man löst 3,76 g (0,02 Mol) Antipyrin und 2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol in 25 ccm Eisessig, gibt zur klaren Lösung 0,6 g (0,02 Mol) Paraformaldehyd und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird nach kurzer Zeit vollkommen klar. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel i.Vak. und nimmt das zurückbleibende Öl in 30 ccm Äthanol auf. Beim Kühlen scheiden sich gelbliche Kristalle vom Schmp. 195 - 197° (schwaches Sin-

tern ab 180°) ab. Ausbeute: 3,95 g (57,4 % d.Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Toluol schmilzt die schwach gelb gefärbte Substanz bei 196 - 197°.

$C_{22}H_{20}N_2O_2$ (344,4)

CH-Einwaage: 4,252 mg; CO_2: 12,0 mg; H_2O: 2,23 mg
N-Einwaage: 6,130 mg; N_2: 0,432 ccm (27/757)

Ber.: C 76,72 H 5,85 N 8,13
Gef.: C 77,02 H 5,87 N 7,99

65. 4-Nitrophenyl-antipyryl-1-(2-hydroxy-naphthyl)-methan

1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol, 1,88 g (0,01 Mol) Antipyrin und 1,51 g (0,01 Mol) p-Nitrobenzaldehyd werden in 25 ccm Eisessig 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Anschließend verdampft man das Lösungsmittel i.Vak. und nimmt das zurückbleibende hellrote Öl in 25 ccm Methanol auf. Spontane Kristallisation. Ausbeute 2,94 g (63 % d.Th.). Aus Dioxan/Methanol (1 : 1) gelbe Kristalle vom Schmp. 235 - 237°.

$C_{28}H_{23}N_3O_4$ (465,5)

CH-Einwaage: 4,120 mg; CO_2: 10,92 mg; H_2O: 1,88 mg
N-Einwaage: 3,943 mg; N_2: 0,309 ccm (22/754)

Ber.: C 72,24 H 4,98 N 9,03
Gef.: C 72,33 H 5,11 N 9,00

66. Phenyl-antipyryl-1-(2-hydroxy-naphthyl)-methan

2,88 g (0,02 Mol) ß-Naphthol, 3,76 g (0,02 Mol) Antipyrin und 2,12 g (0,02 Mol) frisch dest. Benzaldehyd erhitzt man 2 Stdn. in 30 ccm Eisessig. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel i.Vak. verdampft und das zurückbleibende Öl in 20 ccm Isopropanol aufgenommen. Nach 36 stdg. Stehen im Eisschrank haben sich 1,5 g (17,8 % d.Th.) des unsymmetrischen Produktes vom Schmp. 262 - 265° abgeschieden. Umkristallisation aus Chloroform/Petroläther erhöht den Schmp. auf 264,5 - 265°. Die Verbindung färbt sich beim Stehen an der Luft langsam grau.

$C_{28}H_{24}N_2O_2$ (420,5)

CH-Einwaage: 4,262 mg; CO_2: 12,26 mg; H_2O: 2,19 mg
N-Einwaage: 4,263 mg; N_2: 0,250 ccm (22/756)

Ber.: C 79,97 H 5,75 N 6,66
Gef.: C 78,50 H 5,75 N 6,75

67. Kondensationsversuch von ß-Naphthol mit Antipyrin und p-Methoxybenzaldehyd (bzw. Pyridin-(4)-aldehyd)

Ein 0,02 molares Gemisch von ß-Naphthol, Antipyrin und Anisaldehyd (bzw. Pyridin-(4)-aldehyd) wurde unter den üblichen Bedingungen umgesetzt. Die nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibenden klebrigen Öle konnten in keinem Fall in kristalline Stoffe überführt werden.

IV. Kondensationsversuche von ein- und mehrwertigen Phenolen mit Formaldehyd und Dihydroresorcinen

0,01 molare Ansätze von Phenol - Paraformaldehyd - Dimedon, Resorcin - Paraformaldehyd - Dimedon und Phloroglucin - Paraformaldehyd - Dihydroresorcin in Eisessig führten nach kurzem Erwärmen zu dunklen Lösungen, aus denen nur hoch schmelzende, zum Teil verkohlende Substanzen gewonnen werden konnten.

V. Kondensationsversuche von ß-Naphthol mit Formaldehyd und offenkettigen ß-Dicarbonylverbindungen

68. Acetamino-malonsäure-dimethylester

Die Lösung von 1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol in 10 ccm Essigester ließ man langsam unter starkem Rühren zur heißen Lösung von 1,89 g (0,01 Mol) Acetamino-malonsäure-dimethylester und 1,1 g (0,011 Mol) 30 proz. Formalin in 20 ccm Eisessig tropfen. Man erhitzte 2 Stdn. unter Rückfluß und verdampfte anschließend das Lösungsmittelgemisch i.Vak. Das zurückbleibende Öl wurde in Methanol gelöst. Beim Kühlen schieden sich 0,6 g (32 % d.Th.) Acetamino-malonsäure-dimethylester vom Schmp. 131 - 133° ab. Das Filtrat wurde eingedampft, in Äther aufgenommen und mit 2n Natronlauge ausgeschüttelt. Aus der alkalischen Schicht lies-

sen sich 0,65 g (43 % d.Th.) Methylen-bis-(ß-naphthol) vom Schmp. 198 - 200° isolieren. Die Ätherphase ergab keine kristallinen Produkte.

69. Methantricarbonsäure-äthylester

1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol in 10 ccm Essigester wurden langsam zu der heftig gerührten Lösung von 2,32 g (0,01 Mol) Methantricarbonsäureester und 1,1 g (0,011 Mol) 30 proz. Formalin in 20 ccm Eisessig gegeben. Das Gemisch wurde 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende gelbe Öl kristallisierte nicht und wurde deshalb i.Vak. über eine Kolonne destilliert.

1. Fraktion	(geringer Vorlauf)	Sdp. 130 - 147°
2. Fraktion	1,1 g (47 % d.Th.) Methantricarbonsäureester	Sdp. 150 - 155°
3. Fraktion	(wenig)	Sdp. 156 - 165° (dann Abfall der Temperatur)
	Die Substanz verfestigte sich und wurde als ß-Naphthol identifiziert; Schmp. 119 - 123°.	

Der dunkelbraune Destillationsrückstand war in Toluol nur noch teilweise löslich. Sowohl löslicher als auch unlöslicher Teil schmolzen zwischen 230 - 280° und wurden verworfen.

70. Dibenzoyläthan

Die Lösung von 1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol in 20 ccm Essigester ließ man unter Rühren zur siedenden Lösung von 2,3 g (0,01 Mol) Dibenzoyläthan und 1,1 g (0,011 Mol) 30 proz. Formalin in 20 ccm Eisessig tropfen. Nach 3 stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde das Lösungsmittelgemisch i.Vak. entfernt und der Rückstand in Äthanol aufgenommen. Beim Kühlen kristallisierten 1,2 g (50 % d.Th.) Dibenzoyläthan vom Schmp. 82 - 85° aus. Das Filtrat wurde in Chloroform aufgenommen und mit 2n Natronlauge ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der alkalischen Phase ergaben sich 1,05 g (70 % d.Th.) Methylen-bis-(ß-naphthol) vom Schmp. 200 - 201°. Die Chloroformschicht lieferte nach Eindampfen i.Vak. eine

geringe Menge einer dunklen Schmiere, aus der keine Kristalle zu erhalten waren.

71. Benzyl-dibenzoylmethan

Analog Versuch 70. wurden umgesetzt:

3,14 g (0,01 Mol) Benzyl-dibenzoylmethan
1,1 g (0,011 Mol) 30 proz. Formalin
1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol
} in 30 ccm Eisessig

Das Reaktionsgemisch ergab nach Einengen der Lösung 2,83 g (90 % d.Th.) Benzyl-dibenzoylmethan vom Schmp. 105 - 107°. Die Mutterlauge wurde i.Vak. zur Trockene eingedampft, in Chloroform aufgenommen und mit 2n Natronlauge ausgeschüttelt. Nach Ansäuern der alkalischen Phase fielen 1,26 g (84 % d.Th.) Methylen-bis-(ß-naphthol) aus, welches nach Kristallisation aus Toluol bei 199 - 200° schmolz. Aus der Chloroformphase ließen sich noch 0,2 g Benzyl-dibenzoylmethan vom Schmp. 107 - 109° gewinnen. Gesamtausbeute an Benzyl-dibenzoylmethan: 3,03 g (96 % d.Th.).

72. Darstellung von Dibenzoyläthan

Zu 0,54 g (0,0235 Mol) Natrium in 20 ccm siedendem absol. Dioxan läßt man langsam die Lösung von 5,26 g (0,0235 Mol) Dibenzoylmethan in 20 ccm absol. Dioxan zutropfen. Das entstehende Natrium-Salz ist zum größten Teil in Dioxan löslich. Wenn alles Natrium gelöst ist, gibt man 6 g (0,042 Mol) Methyljodid zu und kocht bis der Kolbeninhalt neutral reagiert. In das erkaltete Gemisch gießt man zur Lösung des ausgefallenen Natrium-Jodids 200 ccm Wasser und schüttelt anschließend zweimal mit Äther oder Benzol aus. Die organische Schicht wird getrocknet und i.Vak. auf dem Wasserbad eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisiert rasch und kann aus Petroläther umkristallisiert werden. Schmp. 83°. Ausbeute: 3,88 g (70 % d.Th.).

73. Darstellung von Benzyl-dibenzoylmethan

Wie unter Versuch 72. werden umgesetzt:

1,0 g (0,0435 Mol) Natrium
10,0 g (0,0446 Mol) Dibenzoylmethan } in 75 ccm absol. Dioxan
7,5 g (0,0438 Mol) Benzylbromid

Die Aufarbeitung führt zu 8,87 g (64 % d.Th.) eines Produktes, das bei 107 - 108,5° schmilzt. Durch Umkristallisation aus Äthanol kann der Schmp. auf 108 - 109° erhöht werden.

$C_{22}H_{18}O_2$ (314,4)

CH-Einwaage: 4,215 mg; CO_2: 12,99 mg; H_2O: 2,18 mg
O-Einwaage: 3,313 mg; Titriert: 2,56 ccm n/50 Thiosulfat.

Ber.: C 84,05 H 5,77 O 10,18
Gef.: C 84,10 H 5,79 O 10,30

74. Malonsäure-dimethylester

1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol wurden in 20 ccm Essigester gelöst und langsam unter Rühren zu einem siedenden Gemisch von 1,1 g (0,011 Mol) 30 proz. Formalin und 1,32 g (0,01 Mol) Malonsäure-dimethylester in 25 ccm Eisessig gegeben. Nach beendeter Zugabe erhitzte man noch 2 Stdn. unter Rückfluß und verdampfte darauf das Lösungsmittelgemisch i.Vak. Der ölige Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit 2n Natronlauge ausgeschüttelt. Die ätherische Phase ergab nach dem Eindampfen nur wenig Schmiere. Die wäßr. Phase wurde angesäuert; es bildete sich ein Niederschlag, den man nach Filtration und anschließender Trocknung aus Toluol umkristallisierte. Ausbeute: 1,05 g (70 % d.Th.), Schmp. 200 - 201°. Der Misch-Schmp. mit authent. Material deutete auf Methylen-bis-(ß-naphthol) hin.

75. 1-(2'-Benzoyl-äthyl)-2-benzoyloxy-naphthalin

Zu der siedenden Lösung von 1,1 g (0,011 Mol) 30 proz. Formalin in 25 ccm Eisessig läßt man unter heftigem Rühren die Lösung von 1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol und 2,24 g (0,01 Mol) Dibenzoylmethan in 30 ccm Essigester zutropfen. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt; anschließend verdampft man das Lösungsmittel i.Vak. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und mit 2n Natronlauge ausgeschüttelt. Aus der

Chloroformphase scheidet sich beim Verdampfen des Lösungsmittels ein Gemisch von Methylen-bis-(dibenzoylmethan) und 1-(2'-Benzoyl-äthyl)-2-benzoyloxy-naphthalin aus, das durch mehrmaliges Auskochen mit jeweils wenig Methanol getrennt werden kann. Das leichter lösliche unsymmetrische Produkt reichert sich in der methanolischen Lösung an und kristallisiert nach Einengen der vereinigten Auszüge beim Abkühlen in seidenglänzenden Nadeln aus. Umkristallisiert aus Äthanol. Schmp. 120 - 121°, Ausbeute: 200 mg (2,9 % d.Th.). Misch-Schmp. mit authent. Material 119 - 121°.

$C_{26}H_{20}O_3$ (380,4)

CH-Einwaage: 4,110 mg; CO_2: 12,34 mg; H_2O: 1,95 mg

Ber.: C 82,08 H 5,30
Gef.: C 81,94 H 5,31

Der in Methanol unlösliche Rückstand ergibt nach Umkristallisation aus Äthanol 0,5 g (22 % d.Th.) Methylen-bis-(dibenzoylmethan) vom Schmp. 183 - 185°. Aus der alkalischen Phase lassen sich nach Umkristallisation aus Toluol 0,6 g (40 % d.Th.) Methylen-bis-(ß-naphthol) vom Schmp. 199 - 200° isolieren.

76. Bis-(äthyl-sulfonyl)-methan

Zu 1,1 g (0,011 Mol) 30 proz. Formalin in 10 ccm siedendem Eisessig ließ man das Gemisch von 2 g (0,01 Mol) Bis-(äthyl-sulfonyl)-methan und 1,44 g (0,01 Mol) ß-Naphthol in 30 ccm Essigester langsam zutropfen. Nach 4 stdg. Erhitzen unter Rückfluß verdampfte man das Lösungsmittelgemisch i.Vak. und nahm den Rückstand in Äthanol auf. Beim Kühlen schieden sich 1,9 g (95 % d.Th.) des eingesetzten Bis-(äthyl-sulfonyl)-methans vom Schmp. 103 - 105° ab. Aus der Mutterlauge konnten nach Zugabe von Chloroform und Ausschütteln mit Natronlauge 1,2 g eines Gemisches von ß-Naphthol und Methylen-bis-(ß-naphthol) isoliert werden.

VI. Kondensationsversuche von Phenolen mit Ketonen

77. Umsetzung von Phenol mit Aceton und o-Kresol

9,4 g (0,1 Mol) Phenol, 10,8 g (0,1 Mol) o-Kresol und 5,8 g

(0,1 Mol) Aceton löste man in 10 ccm Eisessig. Das Gemisch wurde mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und 10 Stdn. auf 60° erhitzt. Anschließend ließ man 2 Tage bei Raumtemperatur stehen und gab sodann 50 ccm Wasser zu. Das sich abscheidende Öl wurde in Chloroform aufgenommen und zur Entfernung der Säure mehrere Male mit Wasser gewaschen. Nach Verdampfung des Lösungsmittels i.Vak. schied eine Probe des zurückbleibenden Öles durch Anreiben mit Toluol Kristalle vom Schmp. 108 - 114° ab. Umkristallisationsversuche führten zu keiner Trennung des Stoffgemisches. Die Destillation im Hochvakuum erbrachte neben geringen Mengen Ausgangsstoffen eine dickflüssige Fraktion vom Siede-Intervall 165 - 175°, die nach Anreiben mit Petroläther zu farblosen Kristallen vom Schmp. 109 - 115° erstarrte. Die Isolierung einheitlicher Stoffe war nicht möglich.

78. Umsetzung von Phenol mit Aceton und 2.6-Di-tert.-butyl-phenol

1,88 g (0,02 Mol) Phenol, 4,12 g (0,02 Mol) 2.6-Di-tert.-butyl-phenol und 1,16 g (0,02 Mol) Aceton erhitzte man unter langsamen Einleiten von Chlorwasserstoffgas und unter heftigem Rühren auf 60°. 1 Stde. später wurde die Zuführung der Säure unterbrochen. Nach 10 stdg. Erhitzen destillierte man das dunkle Reaktionsgemisch zur Beseitigung der Säure und der Ausgangsprodukte mit Wasserdampf. Dabei konnten 1,26 g (31 %) des eingesetzten 2.6-Di-tert.-butyl-phenols zurückgewonnen werden. Es hinterblieben 5,6 g eines dunklen Öles, das im Hochvakuum destilliert wurde und das zu zwei Fraktionen führte.

Fraktion 1: Sdp. 165 - 170°. Ausbeute: 1,40 g. Nach Behandlung mit Petroläther ergaben sich Kristalle vom Schmp. 129 - 131°. Mehrmalige Umkristallisation aus Petroläther und wenig Toluol erhöhte den Schmp. schließlich auf 139 - 145°, ohne daß ein engeres Schmelz-Intervall erreicht werden konnte. Der Misch-Schmp. mit Dian lag in demselben Bereich.

Fraktion 2: Sdp. 171 - 175°. Das Destillat ließ sich nicht in Kristalle überführen. Eine in kaltem Eisessig bromierte Probe ergab auf Zusatz von Wasser gelbe, schmierige Kristalle, die

nach kurzem Stehen zerflossen und nicht wieder kristallin zu erhalten waren.
Der dunkel gefärbte Destillationsrückstand widerstand jeglichen Kristallisationsversuchen. Bei der Bromierung in kaltem Chloroform war die Aufnahme von Brom zu beobachten, definierte Verbindungen ließen sich nicht isolieren.

79. Umsetzung von Phenol mit Aceton und α-Naphthol

14,4 g (0,1 Mol) α-Naphthol, 9,4 g (0,1 Mol) Phenol und 5,8 g (0,1 Mol) Aceton wurden zusammen mit 10 ccm Eisessig nach Sättigung mit Chlorwasserstoffgas 10 Stdn. auf 60° erhitzt. Das Reaktionsgemisch versetzte man nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Chloroform und wusch mehrere Male mit Wasser. Nach Trocknung und nach Verdampfung des Lösungsmittels hinterblieb ein braunes, zähes Öl, das aus Äthanol glänzende Blättchen vom Schmp. 184 - 186° abschied. Auf Grund eines Misch-Schmp. mit authent. Material erwies sich die Verbindung als 1.2-7.8.-Dibenzo-9.9-dimethyl-xanthen. Ausbeute: 8,47 g (54,6 % d.Th.). Weitere Komponenten waren nicht zu fassen.

80. Umsetzung von Resorcin mit Aceton und α-Naphthol

Ein 0,02 molares Gemisch von α-Naphthol, Resorcin und Aceton wurde wie unter 79. beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Eine Probe aus Äthanol ergab 1.2-7.8-Dibenzo-9.9-dimethyl-xanthen. Eine weitere Probe wurde in wenig Benzol gelöst und auf eine 40 cm lange, basisches Aluminiumoxyd enthaltende Säule gegeben, die anschließend mit Chloroform eluiert wurde. Die chromatographische Trennung erlaubte außer der Isolierung von 1.2-7.8-Dibenzo-9.9-dimethyl-xanthen nur die Abtrennung geringer Mengen von α-Naphthol.

81. Umsetzung von Resorcin mit α.α'-Dichloraceton und α-Naphthol

5,76 g (0,04 Mol) α-Naphthol, 4,4 g (0,04 Mol) Resorcin und 5,08 g (0,04 Mol) α.α'-Dichloraceton wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und nach Sättigung mit Chlorwasserstoffgas

1 1/2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dabei färbte sich das Reaktionsgemisch tief dunkelrot und ergab bei Zugabe von 200 ccm Eiswasser eine dunkle Schmiere, die in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen wurde. Die Ätherphase hinterließ nach Trocknung und Verdampfung des Lösungsmittels ein teerähnliches Öl, das sich in den üblichen Lösungsmitteln leicht löste. Beim Versetzen mit 2n Natronlauge bildete sich eine dunkle, klare Lösung, die auf Zusatz von Säure braune Flocken abschied. Die Verbindung schmolz nicht, sondern verkohlte ab 300°.

Literatur

1) O.F. GINZBURG, C.A. 48, 13685i, 13686a (1954)
J. CLOSA, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 289, 65 ff (1956)

2) A. DIANIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, Ref. 334 (1892)
J. v.BRAUN, Liebigs Ann. Chem. 472, 1 (1929)
A. MÜLLER, Chemiker-Ztg. 45, 632 (1921)
E. LEIBNITZ u. K. NAUMANN, Chem. Techn. 3, 5 (1951)
H. SCHNELL, Angew. Chem. 68, 633 (1956)

3) J. WISLICENIUS u. H. CHARPENTER, Liebigs Ann. Chem. 302, 223 (1898)

4) D. VORLÄNDER, Liebigs Ann. Chem. 309, 348 (1899)
D. VORLÄNDER, Z. analyt. Chem. 77, 241 (1929)
F.E. KING u. D.G.I. FELTON, J. chem. Soc. (London) 1948, 1371

5) WESERBERG, Dissertation, Leipzig 1898, S. 39
vgl. BZ 7 I, 494 (1931)

6) H. MEERWEIN u. W. SCHÜRMANN, Liebigs Ann. Chem. 398, 216 (1913)
K.N. WELCH, J. chem. Soc. (London) 1931, 673
M.H. GAULT, Bull. Soc. chim. France 11, 380 (1912)

7) L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. 315, 145 (1901)

8) F. POPPELSDORF u. S.J. HOLT, J. chem. Soc. (London) 1954, 4094

9) C.M. SUTER, R.K. BAIR u. F.G. BORDWELL, J. org. Chemistry 10, 470 (1945)

10) R.C. FUSON u. C.H. McKEEVER, Org. Reactions 1, 63 (1942)

11) F.F. BLICKE, Org. Reactions 1, 303 (1942)
B. REICHERT, "Die Mannich-Reaktion", Springer-Verlag Berlin 1960

12) H. HELLMANN, Angew. Chem. 69, 463 (1957)

13) H. HELLMANN u. D. DIETERICH, Angew. Chem. 71, 627 (1959)

14) L. CLAISEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 345 (1881)
Liebigs Ann. Chem. 218, 121 (1883)

15) E. KNOEVENAGEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 1357 (1888)
Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 437 (1893)
Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 2596 (1898)
Liebigs Ann. Chem. 281, 25 (1894)

16) H. HELLMANN, Angew. Chem. 65, 473 (1953)

17) H. HELLMANN u. G. AICHINGER, Chem. Ber. 92, 2122 (1959)

18) P. WIELAND u. K. MIESCHER, Helv. chim. Acta 33, 2217 (1950)

19) H. HELLMANN u. F. LINGENS, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 297, 283 (1954)

20) W. RIEDL, Angew. Chem. 69, 101 (1957)
W. RIEDL u. R. MITTELSDORF, Chem. Ber. 89, 2595 (1956)

21) D. MOLHO u. J. MENTZER, C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 248, 1344 (1959

22) H. HELLMANN u. D. DIETERICH, Liebigs Ann. Chem. 632, 73 (1960)

23) D. DIETERICH, Dissertation, Tübingen 1960, S. 67

24) H. HENECKA, "Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen", Springer Verlag, Berlin 1950, S. 286

25) Dtsch.Reichs-Pat. 725842 der Fa. Hoffmann-La Roche & Co AG vom 29.3.1940/2.4.1942

26) D. DIETERICH, Dissertation, Tübingen 1960, S. 74

27) V.A. PETROW, J. chem. Soc. (London) 1946, 884

28) A.W. HOFMANN u. C.A. MARTIUS, Ber. dtsch. chem. Ges. 4, 742 (1871)

29) K. BODENDORF u. H. RAAF, Liebigs Ann. Chem. 592, 26 (1955)

30) J. THESING, H. ZIEG u. H. MAYER, Chem. Ber. 88, 1978 (1955)

31) C. MANNICH u. B. KATHER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 257, 18 (1919)
C. 1919 I, 735

32) J. THESING, H. MAYER u. S. KLÜSSENDORF, Chem. Ber. 87, 901 (1954)

33) P. FRIEDLÄNDER, Mh. Chem. 23, 973 (1902)

34) R.S. CORLEY u. E.R. BLOUT, J. Amer. chem. Soc. 69, 755 (1947)

35) Dtsch.Reichs-Pat. 96762 (1894), Kalle & Co., Frdl. 5, 77 (1901)

36) J. THESING u. H. MAYER, Chem. Ber. 87, 1084 (1954)

37) W.R. SULLIVAN, C.F. HUEBNER, M.A. STAHMANN u. K.P. LINCK, J. Amer. Chem. Soc. 65, 2288 (1943)

38) K. FUCIK, Z. PROCHAZKA u. V. CECHOVA, Bull. Soc. chim. France 1949, 99 ff

39) J. KLOSA, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 285, 327 (1952)

40) W.R. SULLIVAN, C.F. HUEBNER, M.A. STAHMANN u. K.P. LINCK, J. Amer.Chem. Soc. 65, 2292 (1943)

41) K. FUCIK, Z. PROCHAZKA, J. SIROF u. L. LABLER, Bull. Soc. chim. France 1949, 609

42) O. DISCHENDORFER u. H. LAPAINE, Mh. Chem. 82, 400 (1951)

43) H. HELLMANN u. J.L.W. POHLMANN, Liebigs Ann. Chem. 642, 35 (1961)

44) G. CIAMICIAN u. P. SILBER, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 2042 (1901)

45) L. CLAISEN, Liebigs Ann. Chem. 237, 265 (1887)
Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 3317 (1886)

46) H. HELLMANN u. J.L.W. POHLMANN, Liebigs Ann. Chem. 643, 38 (1961)

47) R.D. ABELL, J. chem. Soc. (London) 1912, 995

48) S.V. LIEBERMANN u. E.C. WAGNER, J. org. Chemistry 14, 1001 (1949)

49) J.L.W. POHLMANN, Dissertation, Tübingen 1961

Lebenslauf

Am 11. Dezember 1931 wurde ich, Manfred Dieter Schröder, als zweiter Sohn des Korvettenkapitäns Karl Schröder und seiner Ehefrau Magdalena, geb. Lorenz, in Halle/Saale geboren.

Infolge dienstlicher Versetzungen meines Vaters besuchte ich die Grundschule von 1938 - 1942 mit kurzer Unterbrechung durch Evakuierungsmaßnahmen in verschiedenen Städten (Saßnitz/Rügen, Kiel, Neustadt/Donau, Tübingen).

Nach Beendigung der Grundschule trat ich 1942 in das Uhland-Gymnasium Tübingen ein, wo ich im Herbst 1951 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend war ich ein Jahr lang im Chemischen Landesuntersuchungsamt Reutlingen beschäftigt, wo ich Abwasser- und Trinkwasseranalysen durchführte.

Im Wintersemester 1952/53 ließ ich mich an der Universität Tübingen für das Chemiestudium immatrikulieren. In den Semesterferien arbeitete ich hauptsächlich im Chemischen Landesuntersuchungsamt Reutlingen, außerdem im Statistischen Landesamt Tübingen, in der Zellstoff-Fabrik-Waldhof in Wangen, der Gerberei Schlayer Pfullingen, der Metallwarenfabrik Braun und Kemmler Tübingen und im Rohrleitungsbau Rieber Reutlingen.

Das Diplom-Vorexamen bestand ich im Sommer 1956; drei Jahre später legte ich, ebenfalls in Tübingen, das Diplomhauptexamen ab. Anschließend führte ich die Diplom- und Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Hellmann durch.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: P. Walden, G. Wittig, A. Butenandt, Eugen Müller, H. Hellmann, G. Kortüm, A. Knappwost, W. Rüdorff, W. Kossel, G. Möllenstedt, W. Schweizer, W. v.Engelhardt, K. Spangenberg und G. Mühleisen.